

**Estudio de la reacción aldólica catalizada por prolina en fase homogénea y
heterogénea aplicado a la síntesis de aza-azúcares**

Tesis doctoral. Félix Calderón Romo

Agradecimientos

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), bajo la dirección del Dr. Alfonso Fernández-Mayoralas, a quien quiero agradecerle la oportunidad que me ha dado de pertenecer a su grupo de investigación y sobre todo, por su dedicación, paciencia, comprensión y confianza.

Asimismo, quiero agradecer a todos mis compañeros su cariño y apoyo en todo momento durante estos años

Madrid, 9 de Octubre de 2006

índice

Página 5. Capítulo 1: Introducción y objetivos

Página 9. 1.1 La reacción aldólica en la síntesis de monosacáridos: de la biocatálisis a la organocatálisis.

Página 12. 1.2 Inmovilización de catalizadores orgánicos.

Página 13. 1.3 Objetivos.

Página 17. Capítulo 2: Síntesis de aldoles precursores de aza-azúcares mediante una reacción aldólica catalizada por prolina en fase homogénea y heterogénea.

Página 18. 2.1 Introducción y objetivos.

Página 19. 2.1.1. La reacción aldólica catalizada por prolina: antecedentes.

Página 25. 2 1.2 Objetivos.

Página 26. 2. 2 Resultados y discusión.

Página 26. Parte 1: Obtención de aldoles precursores de aza-azúcares mediante la reacción aldólica catalizada por prolina en disolución.

Página 26. 2.2.1a Síntesis del aldehído **8**.

Página 28. 2.2.1b Reacciones aldólicas entre el aldehído **8** y las cetonas **5** y **6**.

Página 31. Parte 2: Obtención de aldoles precursores de aza-azúcares mediante la reacción aldólica catalizada por prolina anclada a un material mesoporoso.

Página 31. 2.2.2a La reacción aldólica catalizada por prolina inmovilizada: antecedentes.

Página 32. 2.2.2b Materiales mesoporosos funcionalizados.

Página 33. 2.2.2c Elección del material.

Página 36. 2.2.2d Síntesis del catalizador.

Página 37. 2.2.2e Reacciones aldólicas con MCM41- Pro como catalizador.

Página 49. 2.2.2f Aplicación a la síntesis de aldoles precursores de aza-azúcares.

Página 51. Parte 3: Determinación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos.

Página 51. 3.1 Determinación de la configuración absoluta de aldoles tipo 1.

Página 55. 3.1.1 Estudio de la configuración de los dioles obtenidos en las reacciones aldólicas.

Página 60. 3.2 Determinación de la configuración absoluta de aldoles tipo 2.

Página 63. Capítulo 3: Estudio del origen de la doble inducción asimétrica en la reacción aldólica catalizada por prolina.

Página 64. 3.1 Introducción y objetivos.

Página 69. 3.2 Resultados y discusión.

Página 79. Capítulo 4: Síntesis de aza-azúcares a partir de los aldoles 9-10.

Página 80. 4.1 Introducción y objetivos.

Página 82. 4.2 Resultados y discusión.

Página 82. Parte 1: Síntesis de los aza-azúcares.

Página 85. Parte 2: Caracterización de los aza-azúcares obtenidos.

Página 89. Conclusiones

Página 90. Capítulo 5: Parte experimental.

Página 91. Materiales y métodos.

Página 94. Procedimientos sintéticos.

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En contra de la creencia que durante varias décadas ha establecido únicamente funciones de reserva energética y estructural a los carbohidratos, hoy en día es conocido que los carbohidratos están implicados en numerosos procesos biológicos importantes. Estos descubrimientos han propiciado que la Glicobiología se haya convertido en una de las disciplinas de mayor impacto dentro de la biología celular.¹

Los oligosacáridos presentes en la pared celular actúan como reguladores de multitud de procesos biológicos, ya que, dada su gran diversidad estructural, son excelentes portadores de información. Cabe destacar su papel en las interacciones específicas carbohidrato-proteína, así como su actuación como marcadores específicos en procesos de reconocimiento de antígenos, de interacción celular (metástasis cancerígena, procesos inflamatorios...), adhesión microbiana (virus, bacterias), etc.

Para llevar a cabo estas funciones se encuentran presentes en la membrana celular como glicoconjugados,² los cuales se clasifican en glicoproteínas³ o glicolípidos⁴ en función de que el carbohidrato se encuentre covalentemente unido a una proteína o a un lípido, respectivamente.

El conocimiento progresivo de las funciones y métodos de actuación de los glicoconjugados ha desembocado en aplicaciones médicas de diversos oligosacáridos

¹ (a) Sears, P.; Wong, C. -H. *Science* **2001**, 291, 2344-2350. (b) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, 291, 2357-2363.

² Allen, H. J.; Kisailus, E. C. En *Glycoconjugates-Composition, Structure and Function*; Marcial Dekker; Nueva York, **1992**.

³ Stults, C. L. M.; Sweeley, C. C.; Macher, B. A. en *Methods in Enzymology*; Press, A.; San Diego, **1989**, 167.

⁴ Gahmberg, C. G.; Tolvaenen, M. *TIBS* **1996**, 221, 308.

como el trisacárido Lewis X (Le^x , **1**) y su derivado sialilado, el sialil Lewis X (sLe^x , **2**), que en los últimos años han suscitado gran interés por su implicación en procesos embrionarios, inflamatorios, y metástasis cancerígenas. (figura 1.1).⁵

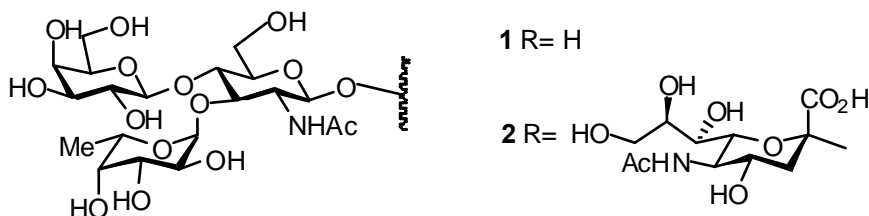


Figura 1.1

Sin embargo, a pesar del creciente interés de los oligosacáridos, su dificultad de síntesis y su baja estabilidad en medios fisiológicos limitan su potencial farmacológico, así como su utilización en estudios biológicos. A esta dificultad hay que unir el hecho de que en los carbohidratos existe un elevado número de grupos hidroxilo de reactividad similar, lo que en la práctica implica que las rutas de síntesis de oligosacáridos sean largas y complejas.

Estos son los motivos que han llevado al diseño y síntesis de miméticos de oligosacáridos, denominados “glicomiméticos” por Hanessian⁶ por analogía con los peptidomiméticos.⁷ Este tipo de moléculas pretende mimetizar la acción del oligosacárido natural y por lo tanto, para poder ser empleados como fármacos, deben presentar la misma o superior actividad que el correspondiente oligosacárido natural, además de mayor estabilidad y ser más accesibles desde el punto de vista sintético.

Por ejemplo, cabe destacar el elevado número de compuestos destinados a mimetizar las funciones del sialil Lewis X (**2**).⁸ Algunos de ellos presentan estructuras

⁵ Feizi, T. *TIBS* **1991**, *16*, 82.

⁶ Hanessian, S.; Prabhanjan, H. *Synlett* **1994**, 868-870.

⁷ Se emplea el término glicomimético en el mismo contexto general que peptidomimético, para designar a una molécula que puede reemplazar al sustrato oligosacárido original y posiblemente provocar respuesta biológica.

⁸ (a) Allanson, N. M.; Davidson, A. H.; Martin, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3945-3948. (b) Ragan, J. A.; Cooper, K. *Bioorg. Med. Chem. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2563-2566. (c) Woltering, T. J.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C. -H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9033-9036. (d) Birkbeck, A. A.; Ley, S. V.; Procter, J. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *5*, 2637. (e) Kogan, T. P.; Dupré, B.; Keller, K. M.; Scott, I. L.; Bui, H.; Market, R. V.; Beck, P. J.; Voytus, J. A.; Revelle, B. M.; Scott, D. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4976-4984. (f) Uchiyama, T.; Vassilev, V. P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huangm, H.; Lin, C. -H.; Wong, C. -H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3100-3106. (g) Wu, S.; Shimazaki, M.; Lin, C. -H.; Qiao, L.; Moore, W. J.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C. -H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 88-90. (h) Toepfer, A.; Kretzsmar, G.; Bamik, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9161-9164. (i) Bamford, M. J.; Bird, M.; Gore, P. M.; Holmes,

que recuerdan el esqueleto oligosacárido del sLe^x, sin embargo, en otros casos la estructura ha sido notablemente simplificada y modificada. Igualmente, se está desarrollando la síntesis de análogos miméticos de otros oligosacáridos con propiedades como agentes antibacterianos o antivíricos.⁹ Un ejemplo del último caso son los antigripales de reciente comercialización como RELENZA[®] (3) y TAMIFLÚ[®] (4) (figura 1.2), cuya sustancia activa es un análogo del monosacárido *N*-acetil-neuramínico, y actúa inhibiendo a la enzima neuroamidasa del virus.¹⁰

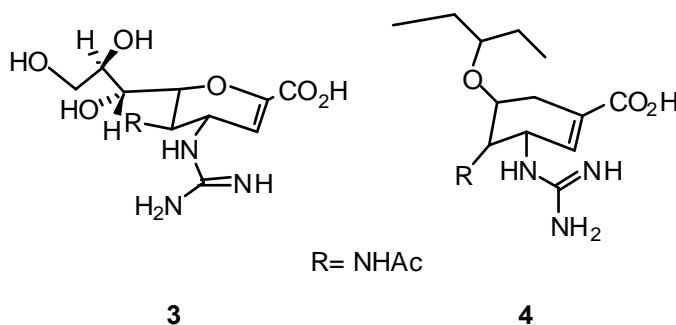


Figura 1.2

Análogos de monosacáridos como inhibidores enzimáticos

En el metabolismo de los oligosacáridos está implicada una serie de enzimas encargadas tanto de la formación (glicosiltransferasas), como de la ruptura de enlaces glicosídicos (glicosidasas); por tanto, la inhibición de estas enzimas impediría la ruptura o formación de oligosacáridos, lo que es de interés en el estudio de los procesos biológicos en los que estas enzimas están implicadas.

Efectivamente, la obtención de inhibidores de glicosidasas o glicosiltransferasas es de gran utilidad en el conocimiento de las rutas biosintéticas de oligosacáridos y de la estructura de la parte prostética de las glicoproteínas. También permite interferir en la ruptura o formación de oligosacáridos implicados en ciertas enfermedades metabólicas

D. S.; Priest, R.; Prodger, J. C.; Saez, V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 239-244. (j) Himura, K.; Kajimoto, T.; Weitz-Schmidt, G.; Ollmann, I.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9265-9270. (k) Wong, C. -H.; Moris. Vargas, F.; Hung, S. -C.; Marron, T. G.; Lin, C. -H.; Gong, K. W.; Weitz-Schmidt, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8152-8158.

⁹ (a) Borén, T.; Falk, P.; Roth, K. A.; Larson, G.; Norman, S. *Science*, **1993**, 262, 1892-1895. (b) Choi, S. -K.; Mammen, M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4103-4111. (c) Fantini, J.; Hammache, D.; Delèzay, O.; Yahi, N.; André-Barrès, C.; Rico-Lattes, A. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 7245-7252.

¹⁰ Kiefel, M. J.; Von Itzstein, M. *Progress Med. Chem.* **1999**, 36, 1-28.

(diabetes u obesidad), de infecciones microbianas, y otros procesos no deseados,¹¹ como puede ser el crecimiento de células tumorales o la metástasis cancerígenas.¹²

La mayoría de los estudios de inhibición se han realizado con glicosidasas debido a que son más asequibles, más estables y más fáciles de manejar que las glicosiltransferasas. Dado que las glicosidasas catalizan la hidrólisis de enlaces glicosídicos, la mayor parte de análogos de glicósidos como inhibidores enzimáticos contienen modificaciones de la funcionalidad acetálica del carbono anomérico con el fin de obtener una mayor estabilidad sin modificar apreciablemente la afinidad por el sitio de acción de la enzima. Así podemos encontrar inhibidores (figura 1.3) que presentan la sustitución del átomo de oxígeno endo- o exo-anomérico por un átomo de carbono (carba-azúcares y C-glicósidos),¹³ del oxígeno exo-anomérico por un átomo de azufre¹⁴ o, del oxígeno endo-anomérico por un átomo de nitrógeno (aza-azúcares¹⁵).

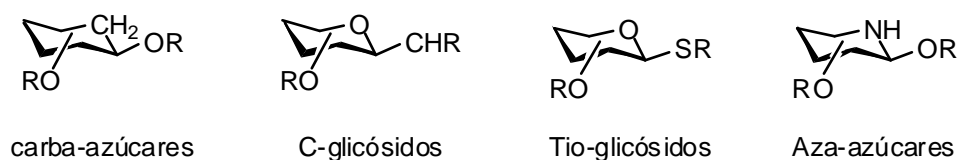


Figura 1.3

Entre todos ellos destacan estos últimos, los aza-azúcares, cuya actividad como potentes inhibidores de glicosidasas está ampliamente demostrada.¹⁶ Esta actividad se justifica por la capacidad del nitrógeno del anillo de mimetizar el ión oxonio (A, figura

¹¹ (a) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron* **1992**, 4045-4066. (b) Casigari, G.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, 48, 6285-6296. (c) Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2242-2245. (d) Furhmann, U.; Bause, E.; Ploegh, H. *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, 825, 95-110.

¹² (a) Hakomori, S. -I.; Zhang, Y. *Chem. Biol.* **1997**, 4, 97-104. (b) Bernacki, R. J.; Niedbala, M. J.; korytnyck, W. *Cancer Metastas. Rev.* **1985**, 4, 81-102. (c) Dennis, J. W. *Cancer Res.* **1986**, 46, 5131-5136. (d) Pili, R.; Chang, J.; Patris, R. A. *Cancer Res.* **1995**, 55, 2920-2926.

¹³ (a) Mehta, S.; Pinto, B. M. en *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; Khan, S., H.; O'Neill, R. A.; Arman, A., Eds.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1996**, 107. (b) Du, Y.; Linhart, R. J.; Vlahov, I. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9913-9959. (c) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1195-1220.

¹⁴ (a) Defaye, J.; Gelas, J. en *Studies in Natural Products*; Atta-ur-Rahman, Ed. Elsevier Science Publishers: Amsterdam, **1991**, 8, 315. (b) Driguez, H.; *Top. Curr. Chem.* **1997**, 187, 85-116.

¹⁵ Otros nombres: (a) Iminoazúcares: Manning, K. S.; Lynn, D. G.; Shabanowitz, J.; Fellows, L. E.; Singh, M.; Schrire, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 127-129. (b) Alcaloides polihidroxilados: Fellows, L. E. *Pestic. Sci.* **1986**, 17, 602-606. (c) aminoazúcares: Fleet, G. W. J.; Fellows, L. E.; Winchester, B. en *Bioactive Compounds from Plants*, John Wiley Sons, Chichester, **1990**, 245-261. (d) Alcaloides en forma de azúcar: Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Sci. Process Oxford*, **1990**, 245-261.

¹⁶ Stutz, A. E. en *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1999**.

1.4) generado durante la hidrólisis enzimática de oligosacáridos por la acción de glicosidasas, ya que el átomo de nitrógeno está protonado a pH fisiológico (**B**, figura 1.4).¹⁷ Este tipo de análogos de carbohidratos constituye el objetivo sintético de la presente Tesis Doctoral.

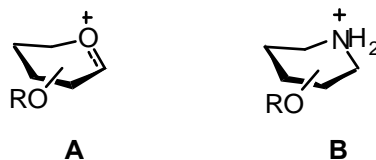
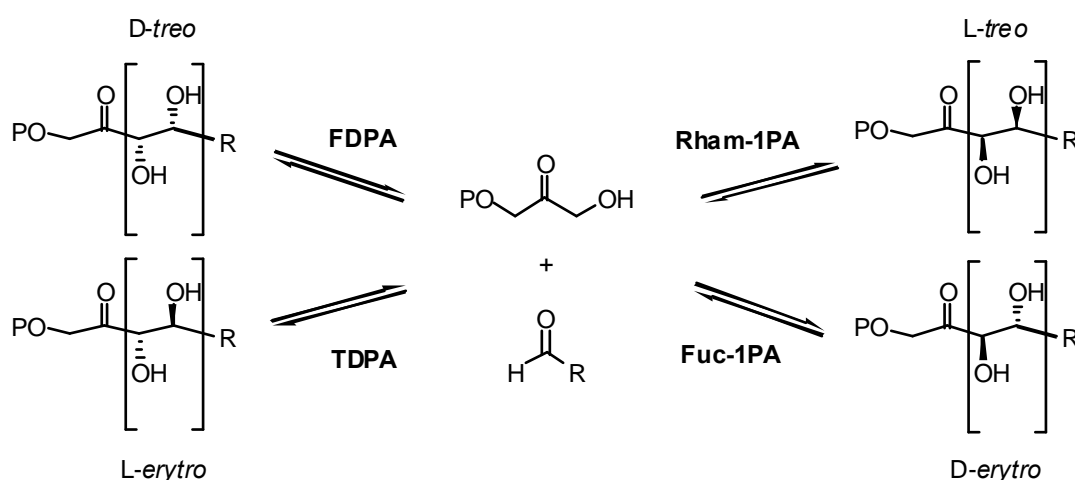


Figura 1.4

1.1 LA REACCIÓN ALDÓLICA EN LA SÍNTESIS DE MONOSACÁRIDOS: DE LA BIOCATÁLISIS A LA ORGANOCATÁLISIS

Para llevar a cabo la síntesis de monosacáridos, la naturaleza usa rutinariamente la reacción aldólica catalizada por aldolasas. Dentro de estas, las enzimas aldolasas dependientes del fosfato de dihidroxiacetona (FDHA) han demostrado ser una excelente herramienta para la síntesis asimétrica de carbohidratos y derivados.¹⁸ Las enzimas de esta clase catalizan la adición de FDHA con una amplio rango de aldehídos aceptores para formar un nuevo enlace C-C y la creación de dos nuevos centros quirales hidroxilados. Estas reacciones suelen ser completamente estereoespecíficas, y usando el enzima adecuado, los cuatro estereoisómeros pueden ser generados con completo estereocontrol (esquema 1.1).



Esquema 1.1

¹⁷ Sinnot, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171-1202.

¹⁸ (a) Wong, C. -H.; Whitesides, G. M. en *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1994**. (b) Machajewski, T. D.; Wong, C. -H.; Lerner, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* (c) Koeller, K. M.; Wong, C. -H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465-4493

En los últimos años la reacción aldólica ha recobrado un renovado interés en el campo de la síntesis orgánica en general y en la síntesis de carbohidratos en particular, dado el resurgimiento de la catálisis asimétrica catalizada por pequeñas moléculas orgánicas (organocatalizadores), en especial el aminoácido prolina. En este caso, estas moléculas actúan como “micro-aldolasas”¹⁹ mimetizando el estado de transición “tipo enamina” de las aldolasas tipo I (figura 1.5).

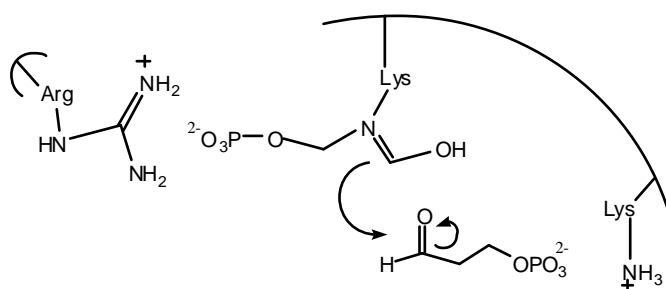


Figura 1.5

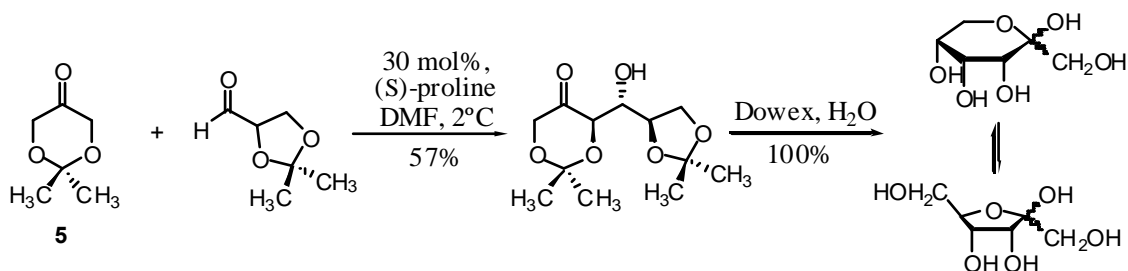
De hecho, aunque la aplicación de la DHAF en la síntesis de carbohidratos ha sido desarrollada en reacciones enzimáticas, su derivado desfosforilado, dihidroxiacetona (DHA), ha sido ya empleado en síntesis asimétrica. Así, Barbas III describió²⁰ la reacción aldólica con DHA usando diferentes aldehídos, empleando prolina y derivados como catalizadores. Pero, aunque se obtuvieron buenas diastereoselectividades, los productos resultaron racémicos en la mayoría de los casos. Sin embargo, Enders,²¹ empleando el derivado protegido de DHA, 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (dioxanona, **5**, esquema 1.2) con varios aldehídos generó, con excelentes rendimientos y estereoselectividad, aldoles con la misma configuración absoluta que los productos de la enzima aldolasa Tagatosa (TagA).²² La hidrólisis ácida de los aldoles obtenidos dio lugar a derivados de D-psicosa (esquema 1.2).

¹⁹ Término introducido en: List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

²⁰ Códova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F., III *Chem. Commun.* **2002**, 3024-3025.

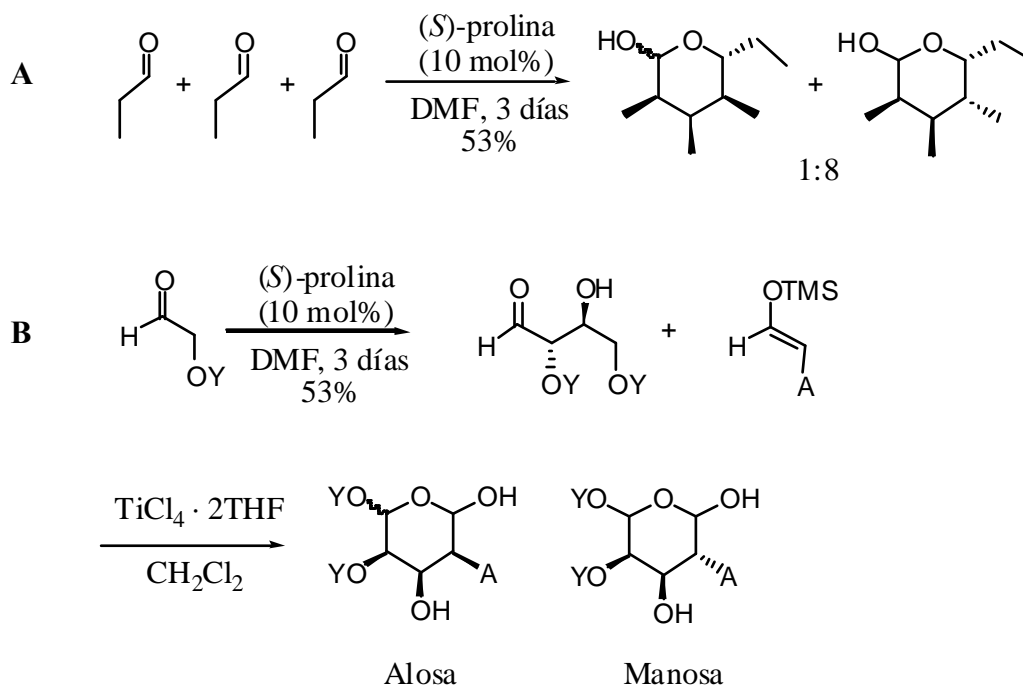
²¹ Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.

²² García-Junceda, E.; Shen, G. J.; Sugai, T.; Wong, C. -H. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 945-953.



Esquema 1.2

Otros trabajos como el de C. F. Barbas III²³ (esquema 1.3, A) o MacMillan²⁴ (esquema 1.3, B) describen la síntesis de piranosas mediante la autocondensación entre diferentes aldehídos como propanal o α -oxialdehídos, respectivamente.



Esquema 1.3

Hay que señalar que la prolina es inocua, estable, barata, no necesita atmósfera inerte para reaccionar, al ser soluble en agua se elimina fácilmente por extracción, cataliza la reacción a temperatura ambiente y además es posible usarla a escala industrial. Otra ventaja es que sus dos enantiómeros son comercialmente disponibles,

²³ Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Córdova, A.; Barbas, C. F. III *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 9591-9595.

²⁴ Northup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2004**, 305, 1752-1755.

con lo que es posible obtener aldoles complementarios según se use un enantiómero u otro. Además, presenta ventajas respecto a las aldolasas relacionadas con la menor especificidad por el sustrato donador,²⁵ y la posibilidad de usar disolventes orgánicos (DMF, DMSO, dioxano (a alta temperatura) o mezclas DMSO/agua, DMF/dioxano).

1.2 INMOVILIZACIÓN DE CATALIZADORES ORGÁNICOS

A efectos prácticos la inmovilización de un catalizador orgánico, como la prolina, estaría perfectamente justificado simplemente por el hecho de simplificar la purificación de los productos finales, ya que el catalizador se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción y, se puede recuperar y reusar en un nuevo proceso; si además añadimos la demanda actual por metodologías respetuosas con el medio ambiente que minimicen el uso disolventes orgánicos, podemos decir que la inmovilización de catalizadores destaca como una tecnología cada vez más usada en química orgánica a nivel industrial.

Otros casos en los que se ha usado la inmovilización ha sido para aumentar la estabilidad del catalizador, como ocurre en el caso del oxidante TEMPO²⁶ o para procesos de optimización.²⁷

En cuanto a la elección del soporte, son numerosos los diferentes tipos de materiales que se han usado para llevar a cabo la inmovilización, dependiendo de sus condiciones de solubilidad, coste y grado de funcionalización. A esta lista hay que añadir las posibles interacciones con los reactivos de la reacción que pudiesen influir, favorable o desfavorablemente, en el mecanismo de la reacción.

Entre los soportes solubles destaca el polietilenglicol y entre los insolubles los derivados de sílica.²⁸ Unos análogos de estos últimos que, aunque han sido empleados ampliamente sin modificación alguna en la industria como adsorbentes y catalizadores, no han sido muy explotados como soportes de catalizadores orgánicos, son los materiales porosos.

De hecho, es precisamente, su estructura porosa lo que les hace ideales para la inmovilización de catalizadores orgánicos y a que su superficie externa es mucho mayor

²⁵ Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2152-2154

²⁶ (a) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401-3429. (b) Calderón, F. *Synlett* **2006**, 4, 657-658.

²⁷ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012-10014.

²⁸ Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1367-1390.

que el resto de materiales, haciendo posible una mayor incorporación de catalizador por unidad de superficie. Además, aparte de las ventajas en lo referente a la recuperación del catalizador y evitar problemas de solubilidad, está demostrado que la intrincada estructura de canales puede dar lugar a diferencias en la selectividad de las reacciones debido, en muchos casos, favorecer un estado de transición diferente al de la catálisis en fase homogénea.

Estos materiales se clasifican según su tamaño de poro y así, se denominan:

(a) microporosos a aquellos materiales con poros de diámetro inferior a 20 Å, totalmente cristalinos, ejemplos de estos materiales son las zeolitas y zeotipos;

(b) mesoporosos son aquellos materiales con diámetros comprendido entre 20 y 500 Å. La falta de cristalinidad en las paredes de sílice que separan los canales o poros es la principal diferencia con las zeolitas. Actualmente son los de mayor interés industrial ya que a la hora de tratar moléculas de gran tamaño involucradas en procesos de química fina, farmacéutica....las zeolitas presentan un tamaño de poro demasiado pequeño;

(c) macroporosos son todos aquellos materiales porosos con un diámetro de poro superior a 500 Å.

Para su síntesis se usa una “plantilla” que actúa como agente director de la estructura. Las geometrías formadas por la plantilla son adoptadas por el material mesoporoso y una vez formada la estructura la plantilla es eliminada (hidrólisis, calcinación...).

En la figura 1.6 se puede comprobar que la existencia de una u otra fase (micelar, hexagonal,...)²⁹ depende de la concentración de surfactante ($C_{16}TMABr$), que en este caso se emplea como plantilla, y de la temperatura de formación de la estructura porosa.

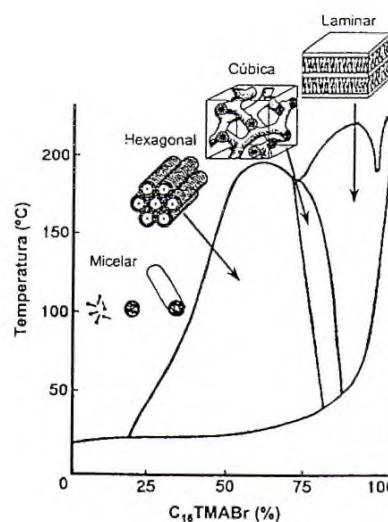


Figura 1.6

1.3 OBJETIVOS

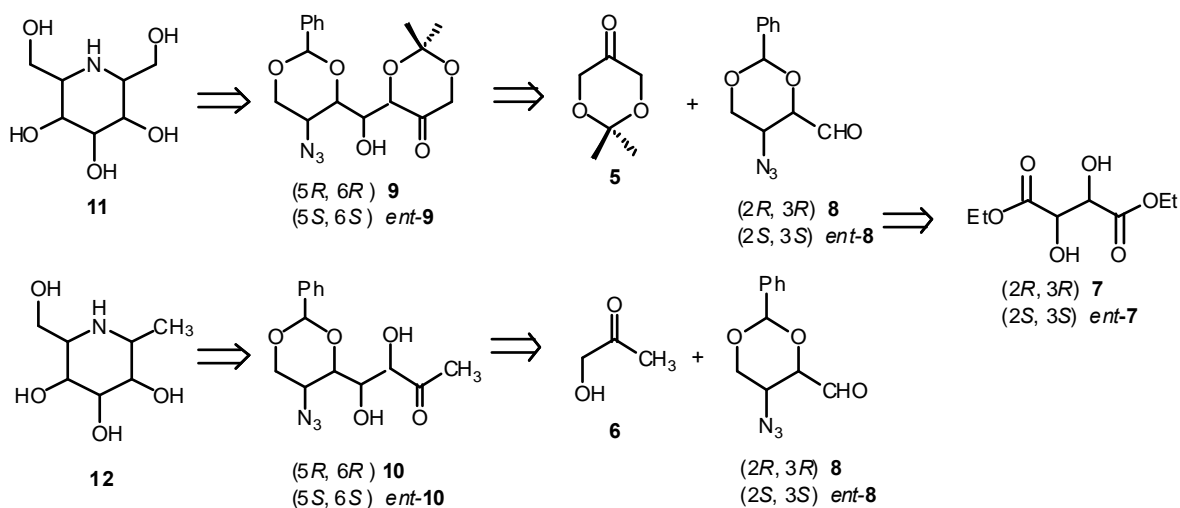
²⁹ Reiss-Husson, F.; Luzzati, V. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 3504

Englobada dentro de una de las línea de investigación del grupo de investigación donde se ha realizado este trabajo dirigida a la búsqueda de nuevos inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas; esta Tesis Doctoral tiene como objetivo fundamental el estudio de una nueva aproximación sintética de aza-azúcares a partir del diéster del ácido tartárico (**7**, esquema 1.4), cuya etapa clave será la reacción aldólica catalizada por prolina que, como ya se ha comentado, ha demostrado ser una herramienta muy eficiente para la síntesis de carbohidratos. En concreto, los aza-azúcares que se plantean como objetivo serán los derivados de 6 miembros.

El ácido tartárico ha demostrado ser un producto muy útil como materia de partida de numerosas síntesis totales, incluidas de carbohidratos y derivados de carbohidratos.³⁰ Además sus dos enantiómeros son comerciales, tal como ocurre con la prolina; con lo cual, una misma ruta de síntesis que comenzase con un enantiómero del ácido tartárico mediada por prolina podría aplicarse al otro enantiómero y así generar una gran diversidad de aldoses.

En el esquema 1.4 se muestra la ruta de diseñada para la obtención de aza-azúcares de 6 miembros o derivados polihidroxilados de piperidina en la cual la etapa clave es la reacción aldólica entre el aldehído **8** y las cetonas 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one (**5**, dioxanona) o hidroxiacetona (**6**). Los aldoses obtenidos de estas reacciones darán lugar a los aza-azúcares deseados. Para llevar a cabo esta ruta se han usado los dos enantiómeros del tartrato en combinación con a (*R*)- y (*S*)- prolina como catalizadores, y de esta manera obteniendo los aldoses complementarios.

³⁰ Ghosh, A. K.; Koltun, E. S.; Bilcer, G. **2001**, *Synthesis*, 1281-1301.



Esquema 1.4

Para llevar a cabo la etapa de la reacción aldólica se usó la prolina en fase homogénea usando un disolvente polar, y en fase heterogénea anclada a un soporte mesoporoso lo que permitirá llevar a cabo la reacción en disolventes apolares y reciclar el catalizador (figura 1.7).

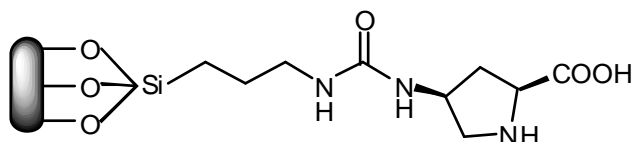


Figura 1.7

Debido a que la actividad biológica de los aza-azúcares finales será muy dependiente de su configuración, es necesario conocer la configuración absoluta de los nuevos centros quirales que se generaran en la ruta descrita en el esquema 1.4. Para ello, se emplearán técnicas basadas en RMN ya sea mediante la derivatización con los enantiómeros de una auxiliar quiral y/o experimentos bidimensionales.

Por último, dado que el aldehído precursor de los aza-azúcares de seis miembros que se va a usar tiene un centro quiral en α y el catalizador también es quiral, se estudiará la influencia de la configuración de estos dos elementos en la estereoselectividad de la reacción mediante mecánica cuántica (doble inducción asimétrica).

Por tanto, los objetivos concretos serán:

- Obtención de aldoles precursores de aza-azúcares mediante la ruta descrita en el esquema 1.3, en la cual la etapa clave, la reacción aldólica catalizada por prolina, sea llevada a cabo por prolina en fase homogénea (capítulo 2, parte I) y prolina anclada a un soporte mesoporoso (capítulo 2, parte II).
- Asignación de la configuración absoluta de los aldoles obtenidos en el punto anterior mediante técnicas de RMN por derivatización con auxiliares quirales y/o experimentos bidimensionales (capítulo 2, parte III).
- Estudio del origen de la inducción asimétrica en la reacción aldólica catalizada por prolina mediante estudios *abinito* (capítulo 3).
- Síntesis de aza-azúcares de 6 miembros a partir de los aldoles obtenidos en el capítulo 2 (capítulo 4).

CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE ALDOLES PRECURSORES DE AZA-AZÚCARES MEDIANTE UNA REACCIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PROLINA EN FASE HOMOGÉNEA Y HETEROGÉNEA

En el primer párrafo de la revisión “En la edad de oro de la organocatálisis”, I. Dalko³¹ define la Organocatálisis como: “aceleración de una reacción química por la adición de una cantidad subestequiométrica de una molécula orgánica que no contiene ningún metal”; y es que para muchos químicos el término catalizador está asociado comúnmente a reacciones catalizadas por metales de transición o por enzimas. Sin embargo, aunque hace muchos años se han usado moléculas orgánicas como catalizadores, es desde hace unos 6 seis años cuando su aplicación en el campo de la síntesis asimétrica ha emergido como una metodología capaz de conseguir transformaciones química selectivas y eficientes.

Se puede decir que la organocatálisis se sitúa a mitad de camino entre la química organometálica y la biocatálisis. La principal diferencia con la química mediada por organometales es que en estos el metal juega un papel organizativo, trasladando la quiralidad y activando los reactivos. En ausencia del metal, es necesaria la formación de un estado de transición bien organizado para la activación y estereoselectividad de la reacción, es por ello que las reacciones catalizadas por moléculas orgánicas carentes de metal se asemejan más a las reacciones catalizadas por enzimas o anticuerpos catalíticos que a los organometales. Sin embargo, estas aparentes similitudes esconden las mayores diferencias, especialmente en el modo de acción. Las enzimas actúan estabilizando el estado de transición con un gran número de interacciones perfectamente orquestadas, mientras que los organocatalizadores promueven la reacción como simples reactivos.

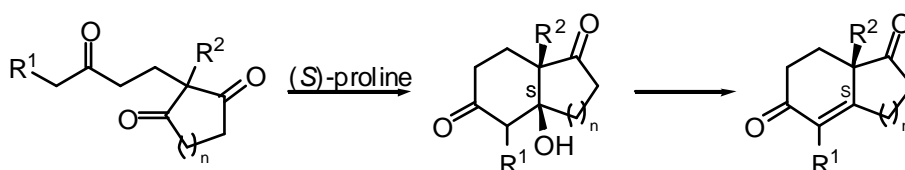
*El hecho es que son cada vez más las reacciones descritas catalizadas por organocatalizadores, como: Diels-Alder, Friedel Crafts, adiciones de Michael...aunque entre todas ellas destaca, tanto por trabajos publicados, como por aplicaciones, como por efectividad, **la reacción aldólica catalizada por prolina.***

³¹ Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.

2.1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

2.1.1. La reacción aldólica catalizada por prolina: antecedentes

El hecho de que pequeñas moléculas orgánicas como la prolina son capaces de catalizar la reacción aldólica en su versión intramolecular es conocido desde los años 70, cuando Hajos y Parrish³² e independientemente Eder, Sauer y Wierchert³³ describieron la anulación de Robinson catalizada por este aminoácido (esquema 2.1).



Esquema 2.1

Aunque la explosión de la prolina como catalizador, en particular, y la organocatálisis, en general, no fue hasta 1997 cuando en el grupo de Barbas III se encontraban estudiando, con fines comparativos, la reacción aldólica catalizada por prolina y los anticuerpos catalíticos desarrollados en su grupo.³⁴ Para llevar a cabo este estudio comprobaron la eficacia de pequeños péptidos, aminoácidos y aminas como catalizadores de esta reacción,³⁵ ya que es conocido que un residuo de lisina en el centro activo de estos anticuerpos, con un pKa más alto del habitual, es determinante para el mecanismo (basado en el ataque nucleófilo de una enamina a un grupo carbonilo no modificado) de estos catalizadores así como de las enzimas aldolasas Tipo I.^{8b,36}

Mientras que los péptidos demostraron eficacia en disoluciones tamponadas que permitían tener su función amino desprotonada controlando el pH, los aminoácidos y

³² Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

³³ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.

³⁴ Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131-8132.

³⁵ (a) Björnstedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11720. (b) Barbas, C. F., III; Heine, A.; Zhong, G.; Hoffmann, T.; Gramatikova, S.; Björnstedt, R.; List, B.; Anderson, J.; Stura, E. A.; Wilson, I. A.; Lerner, R. A. *Science* **1997**, *278*, 2085. (c) Hoffmann, T.; Zhong, G.; List, B.; Shabat, D.; Anderson, J.; Gramatikova, S.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768. (d) Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Chem. Commun.* **2001**, *8*, 769.

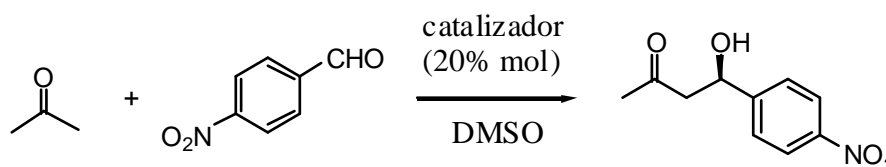
³⁶ (a) Wagner, J.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *Science*, **1995**, *270*, 1797. (b) Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3738.

aminas demostraron ser altamente eficaces en disolventes no-acuosos donde su función amina se mantiene desprotonada.^{8a,c}

En un posterior screening de aminoácidos y aminas quirales comerciales en disolventes no acuosos como catalizadores de la reacción retroaldólica del 4-dimetilaminocinamaldehído, el aminoácido prolina destacó como un prometedor catalizador.³⁷

¿Por qué prolina?

Con estos resultados en mano, Barbas III se propuso hacer un estudio de estructura-actividad para deducir por qué era la prolina el aminoácido más adecuado. Esta vez exploraron la reacción aldólica del 4-nitrobenzaldehído con acetona como donador (esquema 2.2) y codisolvente en el sistema anhidro acetona/DMSO¹⁹ en presencia de numerosos aminoácidos comerciales (tabla 1, entradas 1 y 2). Después de 4 horas a temperatura ambiente observaron que sólo la reacción catalizada por prolina daba un rendimiento significativo, es decir, parece que es necesaria una amina secundaria para tener una catálisis efectiva.



Esquema 2.2

Con este dato como punto de partida, estudiaron la reacción con diferentes aminas quirales y derivados de prolina lo cual les permitió concluir (Tabla 2. 1, entradas 1-16):

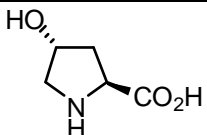
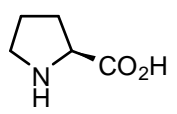
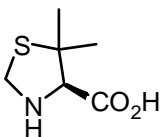
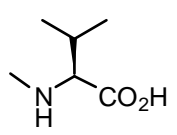
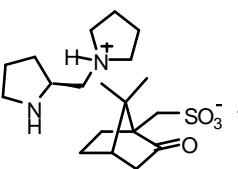
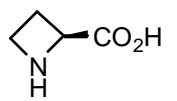
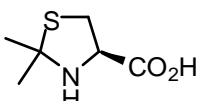
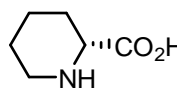
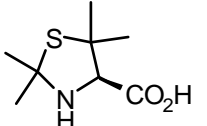
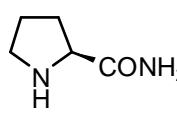
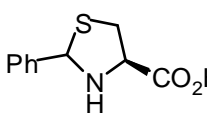
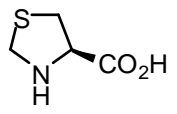
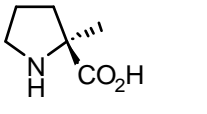
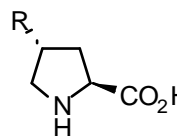
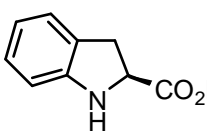
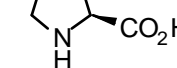

- La forma cíclica es más reactiva (entradas 2 y 3).
- De los ciclos probados resultó más activo el de 5 (entradas 2, 4 y 5).
- La funcionalización ácido es determinante para la catálisis (entrada 6).
- Los derivados de hidroxiprolina comerciales (entradas 8 y 9) como la (S)-tioprolina (entrada 7) mostraron la misma enantioselectividad que la prolina

³⁷ Zhong, G.; Shabat, D.; List, B.; Anderson, J.; Shina, S. C.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2481.

¹⁹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

y el dimetil tiazolidinio-4-carboxilato (entrada 10) mejoró en 10% el ee, aunque algo más bajo el rendimiento. En contraste a esto, catalizadores que portaban sustituyentes en la posición 2 en el anillo de tiazolidinio (entradas 12-14) dieron lugar al aldol 1 con una disminución de rendimiento bastante grande. Este hecho también fue observado en la sal de diamina (entrada 11) y la α -metilprolina (entrada 15). Esto permitió concluir que sustituyentes que por efectos estéricos molestaran la formación de la enamina o cambien el pKa, afectan a la reactividad. Por lo tanto sustituyentes en posición 4 de la prolina y 5 del anillo de tioprolina al no afectar a la formación de la enamina, no afectan a la actividad catalítica. Sin embargo, estudiado el espectro de aplicación de la reacción con diferentes aldehídos encontraron que, salvo aldehído aromáticos donde había un pequeño incremento en el rendimiento de la reacción y comparables enantioselectividades, la (*S*)-prolina era el mejor catalizador.

Tabla 2.1. Exploración de varios aminoácidos y derivados como catalizadores en la reacción aldólica de Acetona con 4-Nitrobenzaldehído.

| Entrada | Catalizador | Rtdo. | ee | Entrada | Catalizador | Rtdo. | ee |
|------------------------|---|-------|------|---------|--|-------|------|
| 1 | (L)- His, (L)-Val, (L)-Tyr, (L)-Phe | <10 | n.d. | 9 |  | >50 | 62 |
| 2 |  | 68 | 78 | 10 |  | 66 | 86 |
| 3 |  | <10 | n.d. | 11 |  | 41 | 81 |
| 4 |  | 55 | 40 | 12 |  | <10 | n.d. |
| 5 |  | <10 | n.d. | 13 |  | <5 | n.d. |
| 6 |  | <10% | n.d. | 14 |  | <10% | n.d. |
| 7 |  | 67 | 73% | 15 |  | 26 | 61% |
| 8a R=OH |  | 85 | 78 | 16 |  | <10 | n.d. |
| 8b R=O ^t Bu |  | >50 | 62 | | | | |
| 8c R= OAc |  | 70 | 74 | | | | |

Mecanismo

La primera propuesta mecanística fue hecha por Hajos y Parrish, los cuales propusieron dos posibles mecanismos. El primero de ellos incluía la formación de un intermedio carbinolamina (esquema 2.3, A),³⁸ seguido por desplazamiento de la prolina mediante el ataque nucleófilo del enol formado en la otra cetona. El otro proponía un intermedio tipo enamina que actuaría como nucleófilo dentro de un mecanismo concertado que incluiría la formación del enlace C-C y la transferencia N-H...O (esquema 2.3, B).

Aunque Hajos manifestó su preferencia por el primer mecanismo, sin embargo, experimentos más precisos realizados por Spencer,³⁹ Wakselman⁴⁰ y Eschenmoser⁴¹ apoyaron las tesis de un mecanismo que envolviese un intermedio neutro tipo enamina en las reacciones catalizadas por aminas y aminoácidos (esquema 2.3, C).

Más adelante Agami *et. al.* propusieron una versión modificada de este mecanismo, ya que observaron una clara dependencia de la concentración de prolina y el exceso enantiomérico cuando estudiaban la anulación de Robinson. Estos resultados les llevaron a concluir que más de una molécula de prolina estaba implicada en el proceso catalítico (esquema 2.3, D).⁴²

Sin embargo, recientemente List y Houk han presentado estudios cinéticos en los que se demuestra la ausencia de efectos no lineales en este proceso.⁴³

Finalmente, estudios computacionales B3LYP/6-31G(d) usando DFT han demostrado que la mejor forma de describir esta ciclación aldólica es la adición nucleófila de una enamina neutra al grupo carbonilo concertada con una transferencia del hidrógeno desde el grupo carboxilo de la prolina al alcóxido en desarrollo (esquema 2.3, C).⁴⁴ Esta catálisis ácida ha mostrado ser crítica para facilitar la reacción entre la enamina y el aldehído, de otra forma se formaría un intermedio zwitterónico de alta energía.

³⁸ Revisión de anulaciones: Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, 32, 3-31.

³⁹ Spencer, T. A.; Neel, H. S.; Flechtner, T. W.; Zayle, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3889-3897.

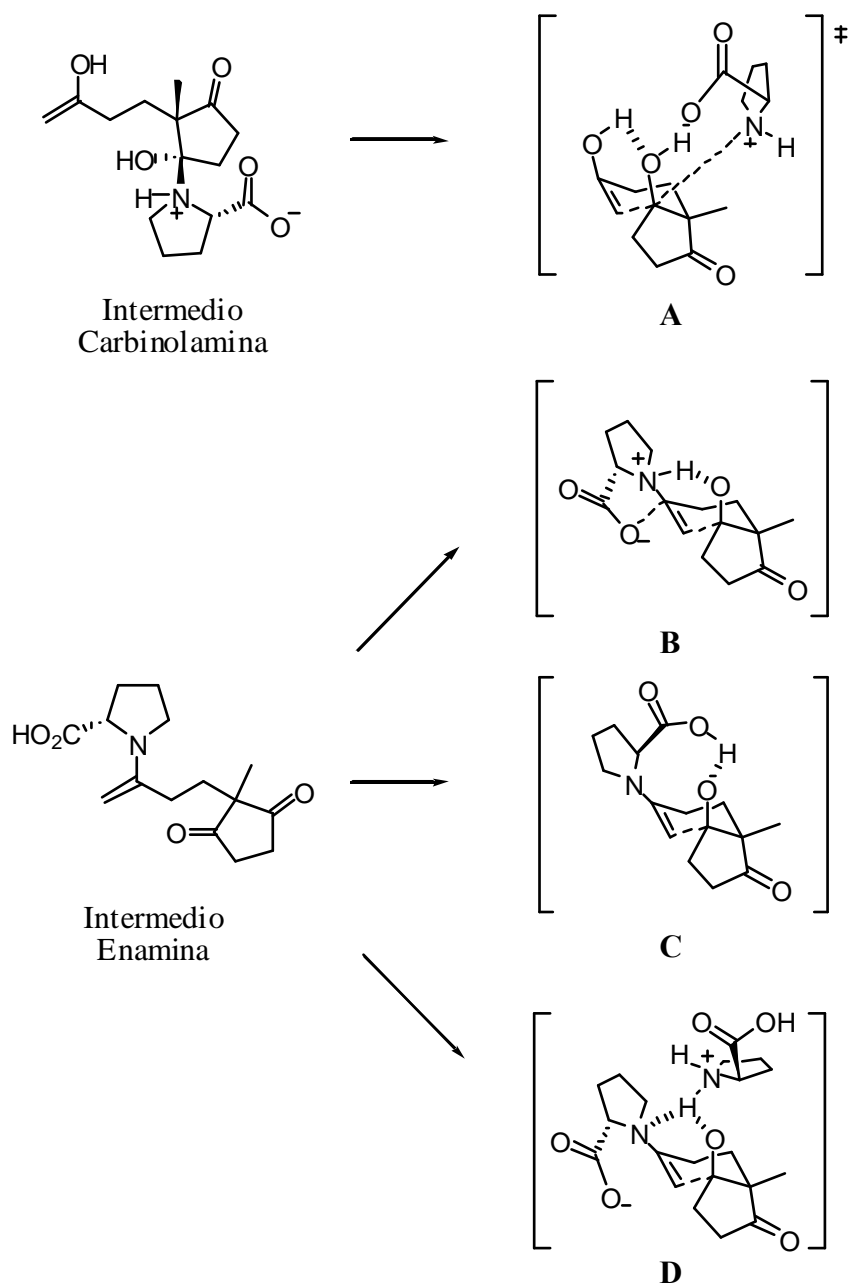
⁴⁰ Molines, H.; Wakselman, C. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2099-2103.

⁴¹ Brown, K. L.; Damm, L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3108-3135.

⁴² (a) Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1031-1038. (b) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 441-442. (c) Agami, C.; Puchot, C. J. Mol. Catal. **1986**, 38, 341-343. (d) Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1501-1504. (e) Agami, C. Bull. Soc. Chim. Fr. **1988**, 3, 499-507. (f) Agami, C.; Sevestre, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1385-1386. (g) Agami, C.; Platzer, N.; Sevestre, H. Bull. Soc. Chim. Fr. **1987**, 2, 358-360.

⁴³ Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16-17.

⁴⁴ Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5766-5768.



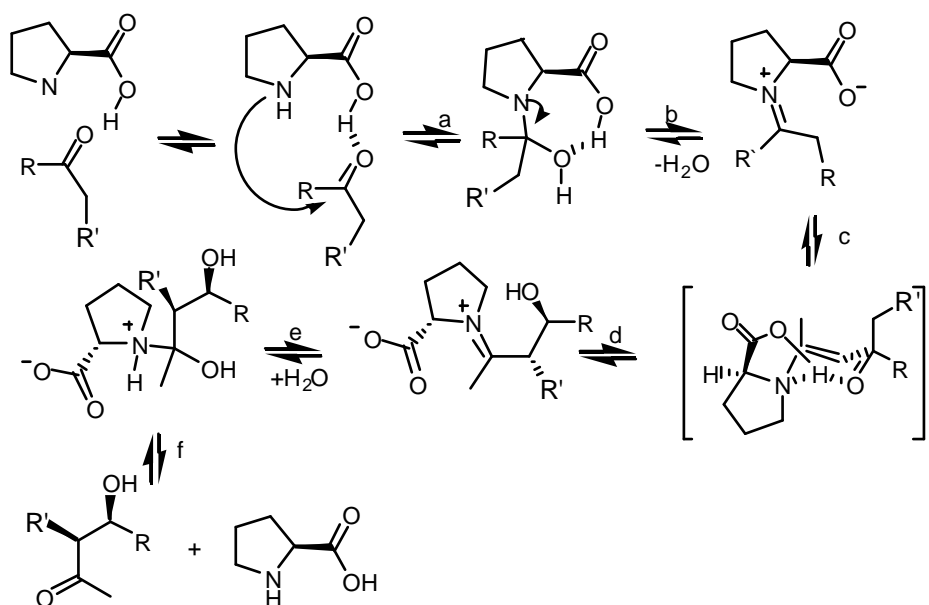
Esquema 2.3

La idea de una catálisis ácida intramolecular fue sugerida por Jung en una revisión publicada en 1976.⁴⁵ Aunque este modelo de estado de transición fue abandonado a favor del mecanismo propuesto por Agami hasta los recientes estudios experimentales de List y teóricos de Houk.

⁴⁵ Jung, M. E. A. *Tetrahedron* **1976**, 32, 3-31.

Dado que el mecanismo^{19, 46} transcurre via enamina, es por ello que se puede considerar a la prolina una “micro-aldolasa”²⁰ en donde existe una cocatálisis ácido/base dada por la nucleofilia del grupo amino y el carboxilato. En el esquema 2.4 se muestra el mecanismo aceptado actualmente para la reacción aldólica intermolecular entre la acetona y un aldehído catalizada (*S*)-Prolina: el cual comienza con el ataque nucleófilo del grupo amino al donador (a), deshidratación del intermedio amino carbinol (b), desprotonación de la especie imínica formada (c), formación del enlace C-C por ataque nucleófilo de la enamina, (d) y por último la hidrólisis del aldol-iminio formado (e y f) dando lugar al aldol final.

Para la (*R*)-Prolina el mecanismo sería idéntico con un estado de transición enantiomérico al descrito para la (*S*)-prolina y por tanto dando lugar al producto enantiómero al descrito en el esquema 2.4.



Esquema 2.4

Uno de los aspectos menos claros de este mecanismo es el papel de la molécula de agua formada durante la reacción.⁴⁷ Diferentes estudios han demostrado la influencia del agua en el rendimiento y la estereoselectividad de esta reacción. El grupo de Houk,

¹⁹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

⁴⁶ Estudio teórico: Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-279.

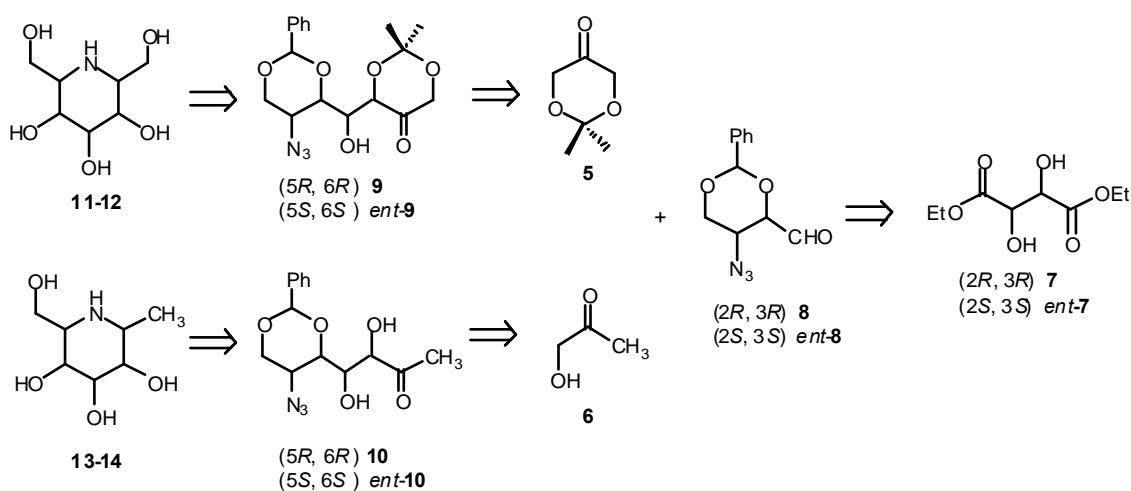
²⁰ Término introducido en: List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

⁴⁷ Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase, N.; Barbas, C. F., III *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 325-328.

estudiando todos los pasos de la condensación aldólica del propanal y acetaldehído, ha propuesto que la formación de la enamina puede ocurrir tanto por desprotonación directa o como por desprotonación-asistida por agua del catión iminio. Las dos energías de activación han resultado ser muy similares aunque a favor del proceso intramolecular que no necesita agua.

2 1.2 Objetivos

Dada la efectividad, descrita en la Introducción de la presente memoria, de la reacción aldólica catalizada por prolina en la síntesis de carbohidratos, nos planteamos usar esta reacción para la síntesis de aza-azúcares de 6 miembros según la ruta descrita en el esquema 1.4.



Esquema 1.4

Para ello, estos fueron los objetivos que nos propusimos y que se abordan en este capítulo:

PARTE 1: Obtención de aldoles precursores de aza-azúcares mediante la reacción aldólica catalizada por prolina soluble. Para ello se seguirá la ruta sintética descrita en el esquema 1.4.

PARTE 2: Obtención de aldoles precursores de aza-azúcares mediante la reacción aldólica catalizada por prolina anclada a un soporte inorgánico. Para ello se seguirán los siguientes pasos:

- Síntesis de un catalizador híbrido orgánico/inorgánico compuesto formado por: material mesoporoso/prolina.

- b) Estudio de la reacción aldólica en presencia del nuevo catalizador y optimización de las condiciones.
- c) Aplicación de esta metodología a la síntesis de los aldoles precursores de aza-azúcares.

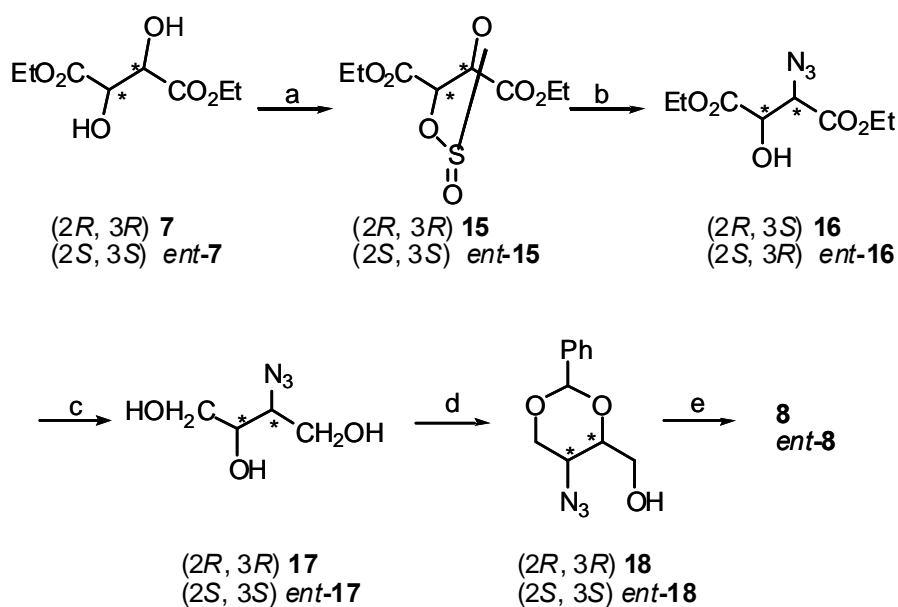
PARTE 3: Determinación de la configuración absoluta de los aldodes obtenidos.

2. 2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 1: OBTENCIÓN DE ALDOLES PRECURSORES DE AZA-AZÚCARES MEDIANTE LA REACCIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PROLINA EN DISOLUCIÓN

2.2.1a Síntesis del aldehído 8

El aldehído **8** y su enantiómero *ent*-**8** fueron preparados siguiendo la ruta descrita en el esquema 2.5.



Condiciones de reacción: (a) Et_3N , cloruro de tionilo, 3h, 100%; (b) NaN_3 , DMF, 5h, 70%; (c) NaBH_4 , LiCl , EtOH , 4h, 63%; d) benzaldehído dimetilacetal, $p\text{-TsOH}$, MeCN , 3h, 45%; (e) TEMPO, ácido tricloroisocianúrico, CH_2Cl_2 , 30 min, 60%.

Esquema 2.5

El grupo azida se introdujo por ataque nucleófilo al sulfito cíclico (**15**) formado sobre el tartrato de dietilo (**7**).⁴⁸ Para llevar a cabo la reducción de los carboxilatos quimioselectivamente se usaron diferentes condiciones (tabla 2.2), siendo borohidruro de litio, formado *in situ* con NaBH₄ y LiCl, el más eficiente de los probados. Con objeto de neutralizar la basicidad de las sales de boro presentes en la reacción se hizo un percolado del producto resultante. No se pudo llevar a cabo una total del producto ya que por su alta solubilidad en agua se perdía mucho producto en el tratamiento de la reacción.

Tabla 2.2: Condiciones de reducción probadas.

| Entrada | Condiciones de reacción | Rendimiento |
|---------|--|-------------|
| 1 | LiAlH ₄ ⁴⁹ | 15 |
| 2 | LiAlH ₄ / AlCl ₃ ⁵⁰ | 0 |
| 3 | NaBH ₄ ⁵¹ | 15 |
| 4 | (1) NaBH ₄ /LiCl. (2) Ácido cítrico ⁵² | 50 |
| 5 | (1) NaBH ₄ /LiCl. (2) HCl (1M) | 63 |

La reacción de transacetalación mostró ser muy poco regioselectiva. De los tres posibles acetales posibles que se podrían formar, 5, 6 o 7 eslabones, en las mejores condiciones se formó el de 6 miembros (**18**) (necesario para la ruta) en un 45 %. El resto mostró ser ciclo de 5 miembros (30%) o reactivo de partida. La asignación de estos compuestos se realizó mediante experimentos bidimensionales de RMN.

Por último, se probaron diferentes condiciones de oxidación, siendo las condiciones con TEMPO las que mejor resultado dieron (Tabla 2.3)

⁴⁸ Se probó ataque al sulfato cíclico, pero se obtuvo un 14% de rendimiento, condiciones: Xiong, C., Wang, W.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3514-3517.

⁴⁹ Naoki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1069-1073.

⁵⁰ Al-Hakim, A. H.; Haines, A. H.; Morley, C. **1984**, *Synthesis*, 207-208.

⁵¹ Takano, S.; Kurotaki, A.; Sekiguchi, Y.; Satoh, S.; Hiram, M.; Ogasawara, K. **1986**, *Synthesis*, 811-817.

⁵² Hamada, Y.; Shibata, M.; Sugiera, T.; Kato, S.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1252-1255.

Tabla 2.3: Condiciones de oxidación probadas.

| Entrada | Condiciones de reacción | Rendimiento |
|---------|--|-------------|
| 1 | Swern | n.r. |
| 2 | Dess-Martin ⁵³ | 30 |
| 3 | TEMPO/CH ₂ Cl ₂ /Ac. Tricloroisocianúrico ⁵⁴ | 60 |

2.2.1b Reacciones aldólicas entre el aldehído **8** y las cetonas **5** y **6**

Los resultados de la reacción de **8** y *ent*-**8** con las cetonas **5** y **6** en presencia de (*S*)- y (*R*)-prolina se muestran en el esquema 2.6. La diastereoselectividad se determinó por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción, y la configuración absoluta del diastereoisómero mayor se obtuvo mediante el empleo de auxiliares quirales en el caso de la cetona **6** y experimentos bidimensionales en el caso de **5** (la determinación de la configuración absoluta de estos aldoles será tratada en el capítulo 3).

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo usando DMF como disolvente, sin embargo, las condiciones de reacción fueron muy diferentes para cada cetona. En el caso de la cetona **5** está descrito que puede reaccionar consigo mismo.²² Para evitarlo, las reacciones deben ser llevadas cabo a 4° C y usando sólo un pequeño exceso de cetona (2 eq respecto del aldehído). En cuanto a la cetona **6**, dada su facilidad a polimerizar y formar acetales, está demostrado que se requiere un gran exceso de cetona (30 eq) y temperatura ambiente para obtener buenos rendimientos en períodos de reacción no muy largos, lo que hace que haya que considerarla como un “co-disolvente” en la reacción. Además, hemos comprobado que la efectividad de la reacción es mucho mayor con la hidroxiacetona recién destilada y que altas temperaturas facilitan la formación de subproductos dificultando la purificación del aldol.

La reacción del aldehído **8** con la cetona **5** transcurrió con un rendimiento del 70%, cuando el catalizador usado fue la (*S*)-Prolina, y 60% en el caso de la (*R*)-prolina; en cuanto a la diastereoselectividad fue excelente en el caso de la (*S*)-prolina (>20:1) y moderada en el caso de la (*R*)-prolina.

⁵³ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

⁵⁴ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *19*, 3041-3043.

²¹ Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.

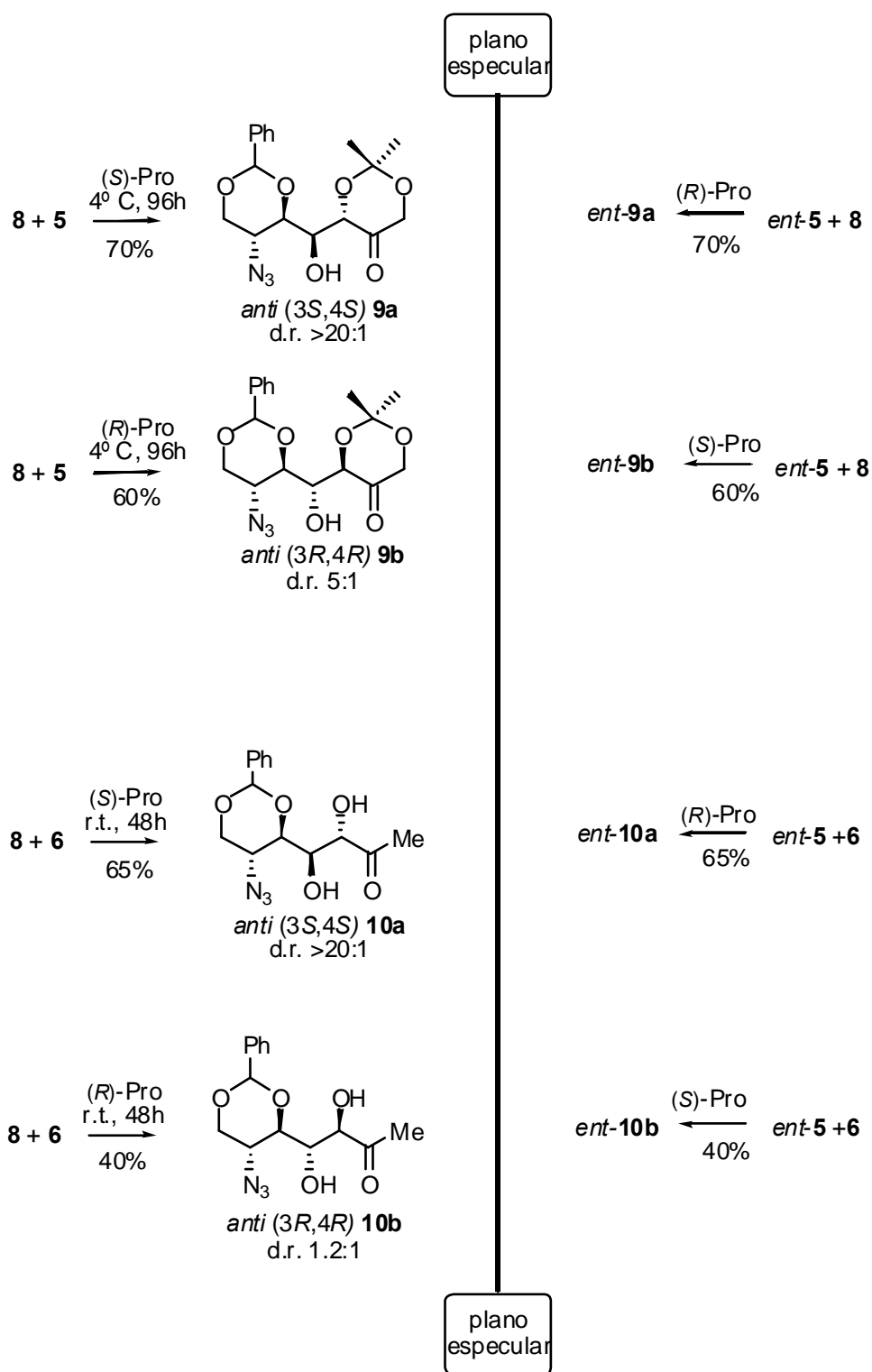
Un comportamiento similar se obtuvo cuando se usó la cetona **6** como donador, ya que en este caso al hacerla reaccionar con **8** en presencia de (*S*)-prolina, de nuevo, los resultados fueron mejores que cuando el catalizador usado fue la (*R*)-prolina, obteniéndose un rendimiento del 65% y una diastereoselectividad >20:1 para el primer caso y un rendimiento del 40% sin prácticamente estereoselectividad en el segundo.

Estos resultados ponen en evidencia la importancia de la elección del enantiómero de prolina en las reacciones llevadas a cabo con adhéidos quirales α -sustituídos,⁵⁵ ya que al tratarse de una reacción entre dos compuestos quirales, la quiralidad de cada elemento puede influir en la estereoselectividad de una manera concertada (par concertado) u opuesta (par no concertado). Este fenómeno es conocido como “doble inducción asimétrica”. En nuestro caso, el par concertado estaría formado por el par aldehído/catalizador: **8**/(*S*)-prolina.

Esta topicidad quedó confirmada cuando se empleó el aldehído *ent*-**8** obteniéndose los aldoles enantioméricos, y en este caso los mejores resultados se obtuvieron con (*R*)-prolina.

⁵⁵ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.

²¹ Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.



Esquema 2.6

PARTE 2: OBTENCIÓN DE ALDOLES PRECURSORES DE AZA-AZÚCARES MEDIANTE LA REACCIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PROLINA ANCLADA A UN MATERIAL MESOPOROSO

Como se ha comentado en la Introducción de la presente Tesis Doctoral, la inmovilización del catalizador de una determinada reacción es una de las metodologías cada vez más usada a nivel industrial, ya que simplifica notablemente la purificación de los productos finales.

Es por ello que nos planteamos usar esta metodología en la etapa de la reacción aldólica de la síntesis descrita en la PARTE 1 de este capítulo, anclando la prolina a un material mesoporoso.

2.2.2a La reacción aldólica catalizada por prolina inmovilizada: antecedentes

El primero caso de reacción aldólica catalizada con prolina inmovilizada fue descrito por Barbas III. Para ello inmovilizaron la prolina en una columna de gel de sílice por la que hacían pasar los reactivos y después de 48 horas de incubación se lavaba para recuperar el producto, pero la enantioselectividad y rendimientos obtenidos fueron muy pobres.⁵⁶ En el mismo artículo describen otro método de recuperación de la prolina aprovechando la insolubilidad de esta en los disolventes apolares, como el cloroformo. Sin embargo, también en este caso la enantioselectividad y rendimientos obtenidos fueron muy pobres.

Cozzi et. al.⁵⁷ consiguieron buenos resultados, comparandolos con los de la prolina soluble, cuando el soporte usado fue el polietilenglicol (PEG). Para ello anclaron la (2*S*, 4*R*)-4-hidroxi prolina al monometiléter de PEG, *M_w* 5000, a través de un espaciador derivado del ácido succínico. Además, probaron a reusar el catalizador hasta 4 veces sin prácticamente pérdida de enantioselectividad y una lenta disminución del rendimiento.

⁵⁶ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.

⁵⁷ Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533-542.

Por último, recientemente ha sido descrito con éxito el uso de prolina soportada sobre un gel de sílice que contiene adsorbido un líquido iónico.⁵⁸

2.2.2b Materiales mesoporosos funcionalizados

Una forma importante de modificar las propiedades físicas y químicas de los materiales mesoporosos es la incorporación de componentes orgánicos, tanto en la superficie de los canales, como parte integral de las paredes o atrapadas en los canales.⁵⁹

La modificación orgánica de estos materiales permite controlar de forma precisa las propiedades superficiales para aplicaciones específicas, estabilizando al mismo tiempo los materiales frente a la hidrólisis. Por otro lado, los componentes inorgánicos pueden proporcionar estabilidad térmica, mecánica y estructural.

Se puede considerar que hay dos métodos de obtención de estos materiales híbridos: El anclaje y la co-condensación.

El anclaje hace referencia a la modificación post-síntesis del soporte mesoporoso a través de la reacción de los grupos silanoles superficiales, previamente preparado, y una vez eliminado el surfactante. La co-condensación la inserción del compuesto orgánico y la síntesis del material se realizan simultáneamente.

La gran cantidad de grupos silanol (Si-OH) superficiales en los sólidos mesoporosos hace que la sililación sea la forma habitual de modificar la superficie con grupos orgánicos puesto que son estos los puntos de anclaje para la funcionalización orgánica. La estructura mesoporosa original del soporte mesoporoso generalmente se mantiene tras el anclaje.

Aplicaciones

Como catalizadores, los materiales mesoporosos funcionalizados han sido usados en reacciones de catálisis ácida,⁶⁰ básica,⁶¹ oxidaciones,⁶² reducciones,⁶³ catálisis

⁵⁸ Gruttadauria, M.; Riela, S.; Aprile, C.; Lo Meo, P.; D'Anna, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 82-92.

⁵⁹ Stein, A.; Melde, B. J.; Schroden, R. C. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1403.

⁶⁰ (a) Lim, M. H.; Blandford, A.; Stein, A. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 467. (b) Lebeau, B.; Fowler, C. E.; Hall, S. R.; Mann, S., *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 2279. (c) Van Rhijn, W. M.; De Vos, D. E.; Sels, B. F.; Bossaert, W. D.; Jacobs, P. A. *Chem. Commun.* **1988**, 317. (d) Bossaert, W. D.; De Vos, D. E.; Van Rhijn, W. M.; Bullen, J.; Grobet, P. J.; Jacobs, P. A. *J. Catal.* **1999**, *182*, 156.

enantioselectiva,⁶⁴ polimerización estereoespecífica,⁶⁵ además de otras reacciones de química fina.⁶⁶

Cabe destacar que hoy en día varias son las aplicaciones que implican el uso de materiales mesoporosos con fines medioambientales, tanto porque generan los productos deseados sin formar productos residuales, como por su capacidad para retener productos de deshecho. La elevada capacidad adsorptiva y la especificidad ante ciertos contaminantes hace de los materiales mesoporoso funcionalizados unos excelentes candidatos a la hora de limpiar o almacenar productos nocivos. En concreto, se han usado como adsorbentes de disolventes orgánicos, eliminación de cationes de metales pesados, aniones y adsorción de compuestos orgánicos de aguas residuales.

Otras aplicaciones son la obtención de láseres, filtros de luz, sensores, células solares, fotocatalizadores, pigmentos, etc.⁶⁷

2.2.2c Elección del material

Primeramente, con objeto de decidir cual era el material más adecuado para la reacción aldólica probamos algunos materiales funcionalizados con prolina (MCM-41, gel de sílice) o su amida tert-butílica (ITQ-2, ITQ-6, gel de sílice) proporcionados por el Dr. Félix Sánchez. Todos estos materiales son químicamente idénticos ya que están compuestos únicamente por Si, O e H, pero difieren en sus topologías.

Así la MCM-41 se caracteriza por presentar un sistema de canales unidireccionales de tamaño uniforme entre 15 y 100 Å empaquetados de forma hexagonal con un área superficial de $700\text{m}^2\text{g}^{-1}$. En cuanto a la ITQ-2 e ITQ-6, pertenecen a la familia de materiales denominados zeolitas deslaminadas, en concreto la estructura ITQ-2 consiste

⁶¹ (a) Subba Rao, Y. V.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2661. (b) Macquarrie, D. J. *Green Chem.* **1999**, 195. (c) Macquarrie, D. J.; Jackson D. B. *Chem. Commun.* **1997**, 1781. (d) Sheldon, R. A.; Downing, R. S. *Appl. Catal. A: General* **1999**, 189, 163.

⁶² (a) Liu, C. J.; Li, S. G.; Pang, W. Q.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **1997**, 65. (b) Holland, B. T.; Walkup, C.; Stein, A. *J. Phys. Chem. B.* **1998**, 102, 4301. (c) Knops-Gerrits, P. -P.; Verberckmoes, A.; Schoonhydt, R.; Ichikawa, M.; Jacobs, P. A. *Micropor. Meporor. Mater.* **1998**, 21, 475.

⁶³ (a) Anwender, R.; Palm, C.; Gerstberger, G.; Groeger, O.; Engelhardt, G. *Chem. Commun.* **1998**, 1811. (b) Shyu, S. -G.; Cheng, S. -W.; Tzou, D. -L. *Chem. Commun.* **1999**, 2337.

⁶⁴ (a) Bellocq, N.; Abramson, S.; Laspéras, M.; Brunel, D.; Moreau, P.; *Tetrahedron: Asymmetry.* **1999**, 10, 3229. (b) Laspéras, M.; Bellocq, N.; Brunel, D.; Moreau, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3053. (c) Bae, S. J.; Kim, S. -W.; Hyeon, T.; Kim, B. M. *Chem. Commun.* **1999**, 31. xxx. (d) Johnson, B. F. G.; Raynor, S. A.; Shepard, D. S.; Mashmeyer, T.; Thomas, J. M.; Sankar, G.; Bromley, S.; Oldroyd, R.; Gladden, L.; Mantle, M. D. *Chem. Commun.* **1999**, 1167.

⁶⁵ Tudor, J.; O'Hare, D. *Chem. Commun.* **1997**, 603.

⁶⁶ Cauvel, A.; Renard, G.; Brunel, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 749.

⁶⁷ Stein, A.; Melde, B. J.; Schroden, R. C. *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1403.

en láminas individuales de ≈ 2.5 nm aleatoriamente dispuestas en el espacio confiriendo a la zeolita una alta superficie externa ($\geq 700 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$); cada lámina esta constituida por una distribución hexagonal de copas extendiéndose de parte a parte de la lámina. Cada copa se compone de 2 semicavidades formadas por anillos de 12 MR y se encuentran conectadas con las copas de la otra cara de la lámina a través de un doble anillo de 6 MR que las une por su base. La unión de las copas a lo largo de la lámina define canales de 10 MR sinusoidales. La ITQ-2 ha generado un gran interés debido a su alta superficie externa que hace que los centros activos en sus copas sean completamente accesibles.

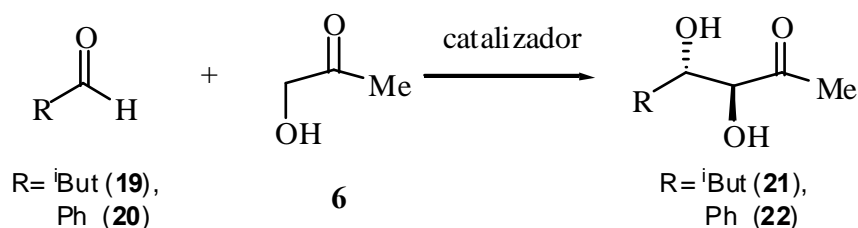
En cuanto a la ITQ-6 su estructura consiste en monocapas sin prácticamente microporosidad, con lo que presenta una gran área superficial. Los escasos poros que tiene son de 10 MR (5 Å) y el área superficial externa es aproximadamente de $600 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$.

Para estudiar su influencia en el rendimiento y diastereoselectividad en la reacción aldólica todos estos materiales fueron probados como catalizadores en la reacción entre la hidroxiacetona (**6**) y el isobutiraldehído (**19**) y benzaldehído (**20**), en DMSO, a temperatura ambiente y 90°C respectivamente (tabla 2.4). Los resultados mostraron que el uso de estos catalizadores heterogéneos tiene influencia en la estereoselectividad de la reacción porque mientras que en la catálisis homogénea con prolina soluble el isómero *anti* es el mayoritario en todos los casos, en el caso de la catálisis heterogénea no siempre es así, puesto que en el caso del benzaldehído el producto mayoritario fue el *sin*. En cuanto a la relación *anti/sin* no se observaron grandes diferencias entre los materiales ya que en las reacciones con isobutiraldehído (**19**) se obtuvo el aldol *anti* como único producto, sin embargo, con el benzaldehído la relación varió entre 1: 1.4 y 1: 1.

Donde fueron más significativas las diferencias entre los diferentes materiales fue en el rendimiento de reacción, siendo, para en ambos casos, el MCM-41 el que mostró mejores rendimientos: 45% en el caso del isobutiraldehído (**19**) y 60% con benzaldehído (**20**). En cuanto al resto de materiales probados, ITQ-2 dio resultados algo menores, 40% en ambos casos, y con ITQ-6 y sílice no se superó el 30%.

Por tanto, el MCM41-Pro demostró ser el material más adecuado para este proceso.

Tabla 2.4 Reacción aldólica entre los aldehídos **19** y **20** con **6** usando diferentes catalizadores heterogéneos.



| Aldehído | Catalizador ^[c] | Rdto. (%) | <i>anti/sin</i> ^[d] |
|--------------------------|----------------------------|-----------|--------------------------------|
| 19 ^[a] | MCM41-Pro (0.47) | 45 | >20:1 |
| 19 ^[a] | ITQ2-Pro (0.64) | 40 | >20:1 |
| 19 ^[a] | ITQ6-Pro (0.33) | 13 | >20:1 |
| 19 ^[a] | Silica-Pro(OH) (0.52) | 30 | >20:1 |
| 19 ^[a] | Silica-Pro(NH) (0.43) | 20 | >20:1 |
| 20 ^[b] | MCM41-Pro (0.47) | 60 | 1:1.4 |
| 20 ^[b] | ITQ2-Pro (0.64) | 40 | 1:1.3 |
| 20 ^[b] | ITQ6-Pro (0.33) | 20 | 1:1 |
| 20 ^[b] | Silica-Pro(OH) (0.52) | 27 | 1:1 |
| 20 ^[b] | Silica-Pro(NH) (0.43) | 20 | 1:1.3 |

^[a] t.a., 24 h, DMSO.

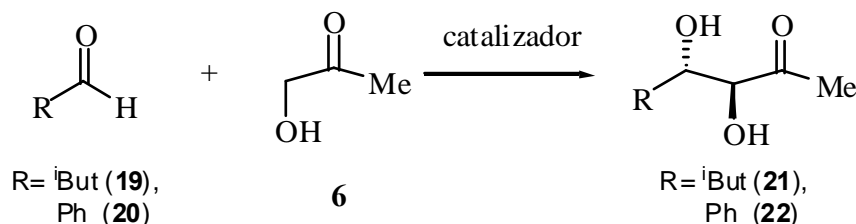
^[b] 90°C, 24 h, DMSO.

^[c] En paréntesis la carga del catalizador (mmol/g).

^[d] relación *anti/sin* calculada por GC.

Además, pudimos comprobar que el catalizador se pudo usar una segunda y tercera vez sin pérdida de estereoselectividad, aunque con una pequeña pérdida de rendimiento, probablemente debido a la pérdida de material catalítico (tabla 2.5).

Tabla 2.5 Reacción aldólica entre los aldehídos **19** y **20** con **6** usando MCM41-Pro como catalizador.



| Aldehído | Catalizador ^[c] | Ciclo | Rdto. (%) | <i>anti/sin</i> ^[d] |
|--------------------------|----------------------------|-------|-----------|--------------------------------|
| 19 ^[a] | MCM41-Pro (0.47) | 1 | 45 | >20:1 |
| 19 ^[a] | MCM41-Pro (0.47) | 2 | 42 | >20:1 |
| 19 ^[a] | MCM41-Pro (0.47) | 3 | 40 | >20:1 |
| 20 ^[b] | MCM41-Pro (0.47) | 1 | 60 | 1:1.4 |
| 20 ^[b] | MCM41-Pro (0.47) | 2 | 55 | 1:1.4 |
| 20 ^[b] | MCM41-Pro (0.47) | 3 | 50 | 1:1.3 |

^[a] t.a., 24 h, DMSO.

^[b] 90°C, 24 h, DMSO.

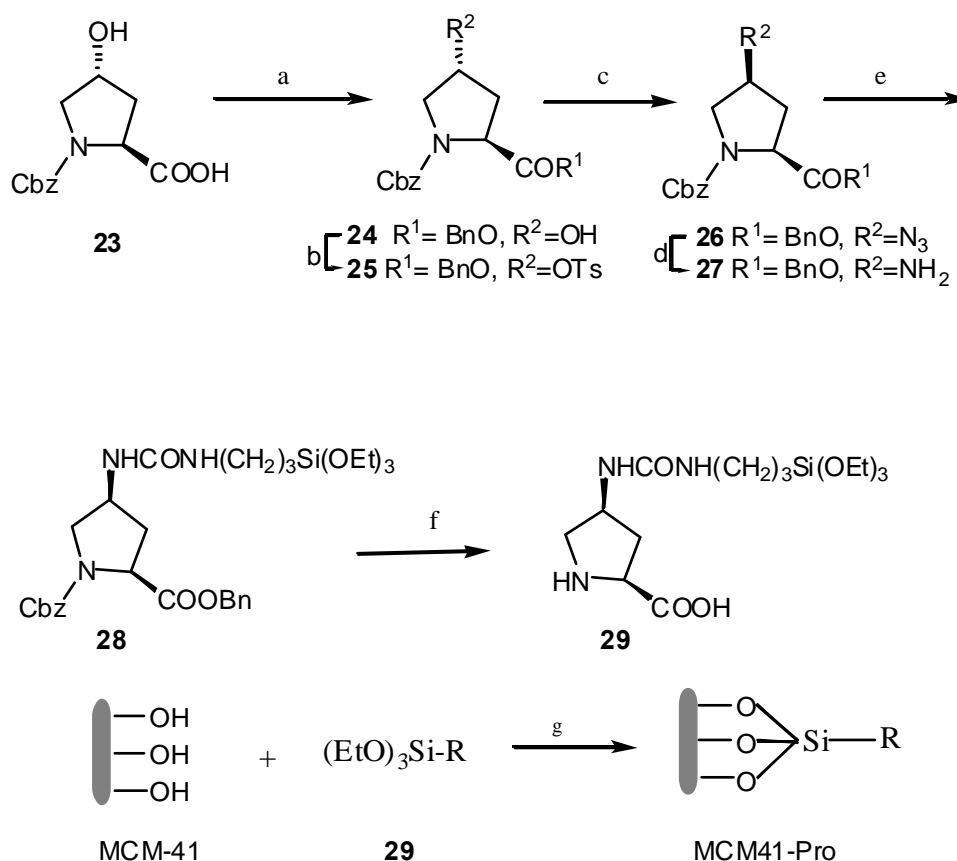
^[c] En paréntesis la carga del catalizador (mmol/g).

^[d] relación *anti/sin* calculada por CG.

2.2.2d Síntesis del catalizador

El catalizador heterogéneo MCM41-Pro se preparó a través del acoplamiento directo de los silanoles de la MCM-41 con el derivado sililado **29** en tolueno a reflujo.

Para preparar el compuesto **29** se siguió la ruta descrita en el esquema 2.7 a partir del derivado de hidroxiprolina comercial **23**. Para ello se protegió el grupo ácido formando un éster bencílico **24**, posterior formación del tosilato **25** del alcohol libre permitió introducir la azida dando lugar a **26**, cuya reducción en condiciones suaves permitió obtener la amina **27** sin afectar a los grupos protectores bencilo y Cbz. A continuación, se hizo reaccionar **27** con el trietoxisililisocianato formándose el derivado **28**. Para finalizar se desprotegeron simultáneamente el grupo ácido y la amina mediante hidrogenación dando lugar al compuesto **29**.



(i) Et₃N, ClCOOEt. THF, 0°C, 30 min.; (ii) BnOH, reflujo, 24 h, 70%; b) TsCl, piridina, t.a., 48 h, 80%; c) NaN₃, DMF:agua, 70°C, 48h, 80; d) Pd/C (5%), AcOEt, 20 h, 89%; e) (EtO)₃Si(CH₂)₃NCO, CH₂Cl₂, t.a., 18 h, 100%; f) Pd/C, ciclohexeno, EtOH, t.a., 15 min 100%; g) tolueno, reflujo, 18 h.

Esquema 2.7

2.2.2e Reacciones aldólicas con MCM41- Pro como catalizador

Una vez preparado el catalizador MCM41-Pro comprobamos la efectividad de la metodología comparando los resultados de la reacción aldólica catalizada por L-prolina y por MCM41-Pro con diferentes aldehídos (tabla 2.6).

Las reacciones con L-prolina fueron llevadas a cabo siguiendo las condiciones ya descritas,¹⁹ a temperatura ambiente durante 24-72 h en DMSO. Sin embargo, en presencia de MCM41-Pro, fue necesario aumentar la temperatura a 90 °C para ver formación de producto (tabla 2.6). La configuración absoluta de los aldóles fue

determinada por los espectros de ^1H -RMN de sus ácidos (*R*)- y (*S*)-arilmetoxiacéticos como se discutirá en el próximo capítulo.

Como cabía esperar los rendimientos en condiciones homogéneas fueron mejores que en condiciones heterogéneas.⁶⁸ En cuanto a la estereoselectividad, para los aldehídos **19** y **30** tanto con L-prolina como con MCM41-Pro se obtuvieron alta diastereoselectividad, siendo el *anti*-(3*S*, 4*S*)-diol el producto mayoritario. Sin embargo, los aldehídos **20**, **31** y **32** dieron diferentes resultados dependiendo del catalizador empleado.

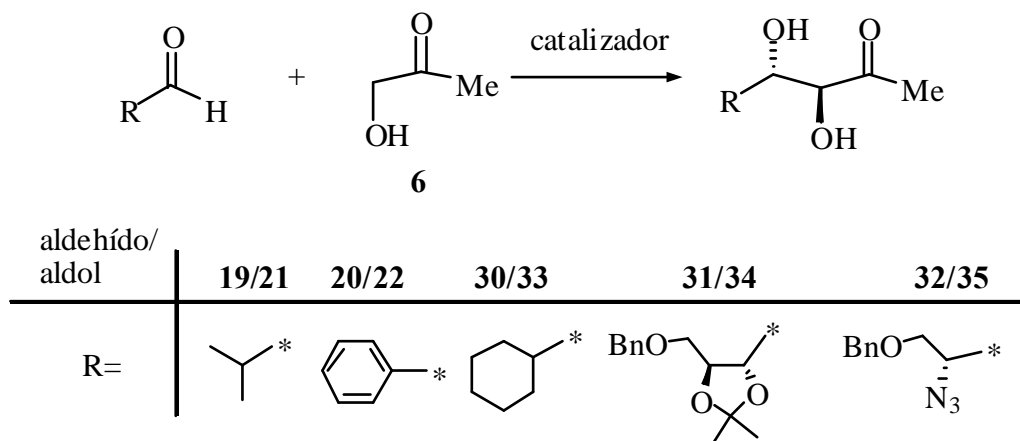
Así, el benzaldehído (**20**) en presencia de L-prolina dio lugar al *anti*-(3*S*, 4*S*)-diol con una relación *anti/sin* de 2,5: 1 (entrada 4), sin embargo con MCM41-Pro en DMSO y tolueno se obtuvo, en pequeño exceso, el *sin*-(3*S*, 4*R*)-diol como aldol mayoritario (entradas 5 y 6). Para el derivado de treosa **31** la diastereoselectividad revirtió cuando se pasó de usar L-prolina (*anti/sin* 2,8: 1) a usar MCM41-pro en tolueno *anti/sin* 1: 2,8). Para el derivado azido **32** se obtuvieron resultados muy pobres, tanto con L-prolina como con MCM41-Pro, lo cual está de acuerdo con observaciones anteriores que indican que los aldehídos lineales no son apropiados para esta reacción.²¹

Por tanto, los resultados obtenidos indican que la inmovilización de la prolina sobre un soporte mesoporoso da lugar a un catalizador heterogéneo que abre la posibilidad de realizar la reacción aldólica no sólo con disolventes muy polares sino además con disolventes hidrofóbicos como el tolueno dando, en algunos casos, estereoselectividades complementarias a las de la catálisis homogénea.

⁶⁸ Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1367-1390.

²¹ Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1210-1212.

Tabla 2.6 Reacción aldólica catalizada por L-prolina y MCM41-Pro.



| Entrada | Aldehído | Catalizador | Disolvente | Rto. (%) ^[a] | <i>anti/sin</i> ^[b] | e.e. (%) ^[c] |
|---------|----------|-------------|------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 1 | 19 | L-Pro | DMSO | 75 | >20:1 | >99 |
| 2 | 19 | MCM41-Pro | DMSO | 55 | >20:1 | >99 |
| 3 | 19 | MCM41-Pro | Tolueno | 55 | >20:1 | >99 |
| 4 | 20 | L-Pro | DMSO | 80 | 2.5:1 | 80 |
| 5 | 20 | MCM41-Pro | DMSO | 55 | 1:1.4 | 70 |
| 6 | 20 | MCM41-Pro | Tolueno | 60 | 1:1.6 | 70 |
| 7 | 30 | L-Pro | DMSO | 55 | >20:1 | 80 |
| 8 | 30 | MCM41-Pro | DMSO | 60 | >20:1 | 70 |
| 9 | 30 | MCM41-Pro | Tolueno | 55 | >20:1 | 70 |
| 10 | 31 | L-Pro | DMSO | 70 | 2.8:1 | - |
| 11 | 31 | MCM41-Pro | DMSO | 72 | 1:1.6 | - |
| 12 | 31 | MCM41-Pro | Tolueno | 60 | 1:2.8 | - |
| 13 | 32 | L-Pro | DMSO | 75 | 6:1 | - |
| 14 | 32 | MCM41-Pro | DMSO | 30 | 1:1.4 | - |
| 15 | 32 | MCM41-Pro | Tolueno | 15 | 1:1.6 | - |

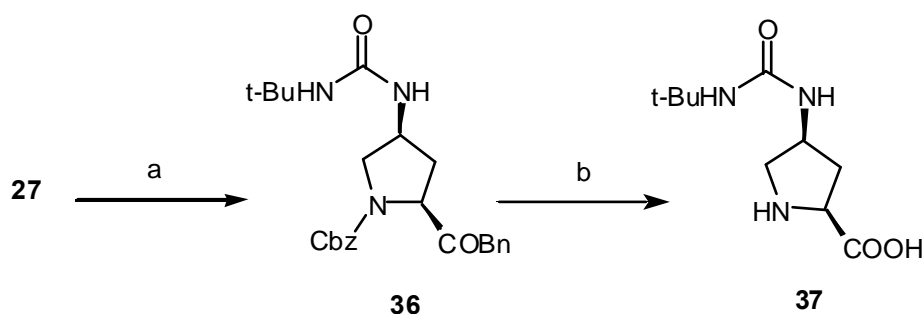
^[a] producto aislado.

^[b] Relación *anti/sin* determinada por ¹H- RMN o CG.

^[c] Determinado por CG o por ¹H-RMN después de la reacción con agentes derivatizantes quirales (ver siguiente capítulo). Todos los valores se refieren al diastereoisómero mayoritario.

Efecto del soporte sobre la reacción aldólica

Para descartar que los cambios observados en la estereoselectividad cuando se ha usado MCM41-Pro como catalizador pudiesen ser atribuidos a la presencia de un sustituyente en el C-4 del anillo de prolina, preparamos un modelo de MCM41-Pro con un grupo *t*-butoxicarbamato (**37**) en este carbono (esquema 2.8).



a) *t*-BuNCO, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 100%; b) Pd/C, ciclohexeno, EtOH, reflujo, 15 min, 100%.

Esquema 2.8

Las reacciones de los aldehídos **19-20** y **30-32** con hidroxiacetona (**6**) en presencia del modelo **37** bajo las mismas condiciones empleadas con MCM41-Pro dieron estereoselectividades similares a las obtenidas con L-prolina (tabla 2.7) con menores rendimientos. Con estos experimentos podemos concluir que los cambios en la estereoselectividad tienen que ser atribuidos a la interacción de los reactivos con el soporte.

Tabla 2.7. Reacción aldólica catalizada por **37** en DMSO.

6

| aldehído/ aldol | 19/21 | 20/22 | 30/33 | 31/34 | 32/35 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| R= | | | | | |

| Aldehído | Tiempo (h) | Rdto. (%) | <i>anti/sin</i> ^[a] | e.e. (%) ^[b] |
|-----------|------------|-----------|--------------------------------|-------------------------|
| 19 | 48 | 30 | >20:1 | >99 |
| 20 | 24 | 20 | 2.2:1 | 80 |
| 30 | 72 | 20 | >20:1 | >99 |
| 31 | 24 | 20 | 2.8:1 | - |
| 32 | 72 | 0 | - | - |

^[a] Relación *anti/sin* determinada por CG.

^[b] Determinado por CG. Todos los valores se refieren diastereoisómero mayoritario.

Por tanto, en el caso de los aldehídos **20** y **31**, en donde el cambio de diastereoselectividad es más importante, éste se puede atribuir a la formación de puentes de hidrógeno entre los silanoles del soporte y el oxígeno o nitrógeno en posición α del sustituyente forzando una orientación favorable para el estado de transición *sin* que, como se comentó en el capítulo anterior, es el desfavorable dado que coloca el sustituyente del aldehído en posición axial. Sin embargo, el estado de transición que da lugar al producto *sin* posee una conformación tipo bote que puede aumentar en importancia en aldehídos pequeños o α -oxigenados por la formación de puentes de hidrógeno,^{48b} como puede ser en nuestro caso.

La interacción con el soporte de los reactivos puede también explicar el menor rendimiento obtenido con el modelo **37**, ya que es conocido que los grupos silanoles

pueden interaccionar con el grupo carbonilo del aldehído polarizando este grupo y aumentando la velocidad de reacción.⁶⁹

Uso de microondas

Los menores rendimientos obtenidos con MCM41-Pro pueden atribuirse a la descomposición parcial del aldehído debido a las fuertes condiciones (90°C) y largos tiempos de reacción requeridos. Para solucionar este problema se probó el uso de microondas.

Desde principio de los 80, el empleo de las microondas se ha mostrado como una herramienta muy útil en el campo de la síntesis orgánica.⁷⁰ Usando un microondas “casero” (900 W) se llevaron a cabo las reacciones de los aldehídos **19-20** y **30-32** con hidroxiacetona en DMSO, catalizadas por L-prolina y MCM41-Pro (Tabla 2.8). No se pudieron estudiar las reacciones en tolueno, ya que al no poder controlar la temperatura de las reacciones la inflamabilidad de este disolvente constituía un riesgo.

Se pudo observar que los tiempos de reacción fueron mucho menores, y que en general los rendimientos aumentaron, demostrando que el uso de las microondas en la reacción aldólica tanto en fase homogénea o heterogénea aumenta los rendimientos y disminuye los tiempos de reacción. Muy recientemente, se han publicado trabajos más detallados del uso de las microondas en la reacción aldólica⁷¹ y la reacción de Mannich⁷² catalizadas por prolina demostrando la utilidad de esta técnica.

⁶⁹ Corma, A.; Iborra, S.; Rodríguez, I.; Sánchez, F. J. *Catal.* **2002**, 211, 208-215.

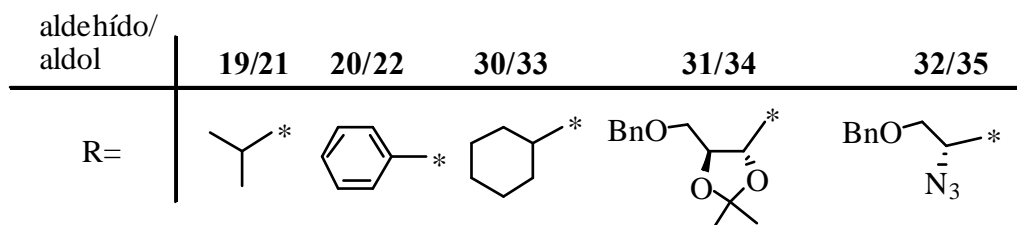
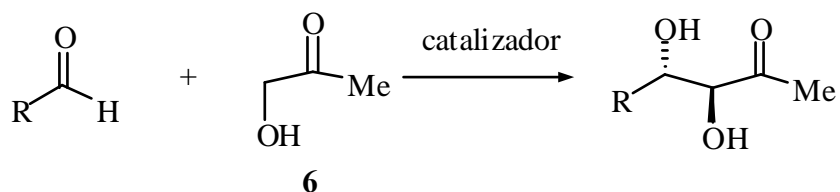
⁷⁰ (a) Revisiones recientes: de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164. (b) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653.

^{48b} Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475-279.

⁷¹ Mossé, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, 16, 3577-3580.

⁷² Rodríguez, B.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2888.

Table 2.8 Reacción aldólica catalizada por L-Prolina y MCM41-Pro en DMSO



| Aldehído | Catalizador | Tiempo (min) | Rtdo. (%) | <i>anti/sin</i> ^[a] | e.e. (%) ^[b] |
|----------|-------------|--------------|-----------|--------------------------------|-------------------------|
| 19 | L-Pro | 10 | 60 | >20:1 | >99 |
| 17 | MCM41-Pro | 10 | 60 | >20:1 | >99 |
| 20 | L-Pro | 10 | 65 | 2.2:1 | 75 |
| 20 | MCM41-Pro | 30 | 70 | 1:1.4 | 80 |
| 30 | L-Pro | 10 | 90 | >20:1 | >99 |
| 30 | MCM41-Pro | 10 | 90 | >20:1 | >99 |
| 31 | L-Pro | 10 | 60 | 2.1:1 | - |
| 31 | MCM41-Pro | 25 | 60 | 1:1.6 | - |
| 32 | L-Pro | 10 | 65 | 3:1 | |
| 32 | MCM41-Pro | 15 | 66 | 1:1.3 | |

^[a] Relación *anti/sin*. Determinado por ¹H RMN o CG.

^[b] e.e. determinado por CG. Todos los valores están referidos al diastereoisómero mayoritario.

Efecto del disolvente

Debido al potencial efecto del disolvente en el progreso de la reacción, tal y como se ha mostrado en algunos de los ejemplos precedentes, se decidió llevar a cabo la reacción en diferentes tipos de disolventes y evaluar su efecto en el rendimiento y la

estereoselectividad. Para lo cual se utilizó el *p*-nitrobenzaldehído (**38**) como sustrato ya que sus productos pueden detectarse muy convenientemente por HPLC.

En primer lugar se estudió la reacción entre el *p*-nitrobenzaldehído (**38**) con hidroxiacetona (**6**) en presencia de MCM41-Pro en diferentes disolventes de diversa polaridad. Los resultados se recogen en la tabla 2.9, en la que se indica el disolvente y su Log P, que es un indicativo de la hidrofobia del disolvente;⁷³ a mayor Log P mayor es la hidrofobia del disolvente.

Tabla 2.9 Efecto del disolvente en la reacción aldólica entre el *p*-nitrobenzaldehído y hidroxiacetona.

O=[N+]([O-])c1ccc(C=O)cc1 (**38**) + CC(=O)CO (**6**) $\xrightarrow[\text{disolvente, t.a.}]{\text{MCM41-Pro (30 mol \%)}}$ CC(=O)[C@H](O)[C@@H](O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1 (**39**)

| Disolvente | logP | Tiempo (h) | Rtdo. (%) ^[a] | anti/sin ^[b] |
|---------------------------------|-------|------------|--------------------------|-------------------------|
| Formamide | -1.65 | 96 | 99 | 1,5:1 |
| DMF | -1.00 | 96 | 95 | 1:1 |
| MeOH | -0.76 | 70 | 99 | 1:1 |
| MeCN | -0.33 | 87 | 88 | 1:1 |
| THF | +0.49 | 96 | 50 | 1:1 |
| <i>t</i> -Butylmethylether | +0.94 | 72 | < 5 | n. d. |
| CH ₂ Cl ₂ | +1.25 | 96 | 40 | 1:1 |
| Toluene | +2.50 | 50 | < 5 | n. d. |

^[a] Determinado por HPLC..

^[b] Relación *anti/sin* determinada por RMN; n.d. = no determinado.

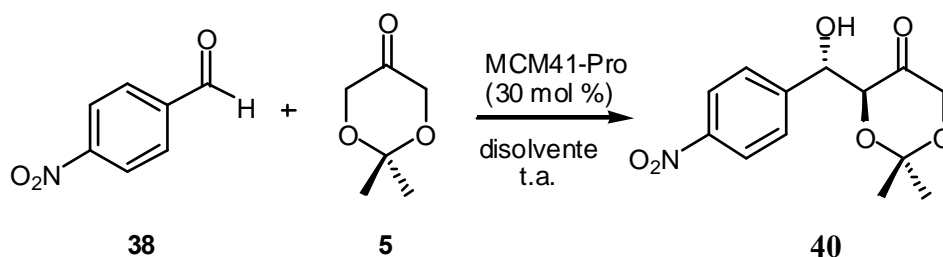
Mientras que la reacción aldólica tiene lugar con excelentes rendimientos ($\geq 95\%$) en disolventes hidrofílicos (formamida, MeOH y DMF), sin embargo, se observa un decrecimiento en el rendimiento cuando aumenta la hidrofobia del disolvente. De

⁷³ LogP es el coeficiente de partición del disolvente en octanol/agua.

hecho, en tolueno y *t*-butilmetileter se obtuvo una mínima cantidad de aldol. Hay que señalar que en todos los casos la diastereoselectividad fue nula.

Resultados similares se obtuvieron cuando se empleó la cetona **5** (tabla 2.10). En este caso fueron los disolventes próticos e hidrofílicos, metanol y formamida, los que dieron los mejores resultados dando el aldol **5** con un rendimiento del 95 y 90 %, respectivamente. Al pasar a un disolvente polar aprótico, DMF, la eficiencia catalítica fue todavía buena pero menor que en los anteriores. Sin embargo, el rendimiento de la reacción cayó drásticamente cuando se usaron disolventes hidrofóbicos, como puede observarse en los casos de tolueno, *t*-butylmethylether o, incluso, diclorometano. En cuanto a la diastereoselectividad, esta varió entre 2:1 a 4:1 dependiendo del disolvente empleado.

Table 2.10 Efecto del disolvente en la reacción aldólica entre el *p*-nitrobenzaldehído y la cetona **5**.



| Disolvente | Log P | Tiempo (h) | Rdto. (%) ^[a] | <i>anti/sin</i> ^[b] |
|---------------------------------|-------|------------|--------------------------|--------------------------------|
| Formamida | -1.65 | 45 | 95 | 2:1 |
| DMF | -1.00 | 96 | 63 | 3:1 |
| MeOH | -0.76 | 68 | 90 | 4:1 |
| MeCN | -0.33 | 96 | 22 | 2:1 |
| THF | +0.49 | 96 | 25 | 4:1 |
| <i>t</i> -Butilmethylether | +0.94 | 96 | 6 | n.d. |
| CH ₂ Cl ₂ | +1.25 | 96 | 10 | n.d. |
| Toluene | +2.50 | 96 | 14 | 4:1 |

^[a] Determinado por HPLC.

^[b] Relación *anti/sin* determinada por RMN; n.d. = no determinado.

Es conocido que la adición de pequeñas cantidades de agua puede ser beneficioso para la reacción aldólica catalizada por prolina.⁷⁴ Si tenemos en cuenta el mecanismo propuesto, que implica la formación de una enamina intermedia, una vez que el carbonilo aceptor reacciona con la enamina con la consiguiente formación del enlace C-C, el intermedio iminio resultante es atacado por una molécula de agua, dando lugar al producto y regenerando el catalizador.

En las condiciones heterogéneas en las que trabajamos cuando se usa MCM41-Pro, el agua se repartirá entre el disolvente y el soporte sólido. El reparto entre uno y otro será dependiente de la hidrofobia del disolvente usado. En los disolventes más hidrofóbicos, el agua tenderá a quedar unida a los silanoles del soporte y, por lo tanto, la pérdida de agua en el disolvente disminuirá la regeneración de la prolina.⁷⁵

Esto puede explicar la pobre eficacia catalítica observada cuando las reacciones fueron llevadas a cabo en disolventes hidrofóbicos.

Para comprobar esta hipótesis se examinó el efecto de la adición de agua a la reacción de **38** con la cetona **6** en los disolventes mas hidrofóbicos (CH_2Cl_2 , t-butilmetileter y tolueno) y en uno más hidrofílico como el MeCN (tabla 2.11).

Mientras que en MeCN la adición de pequeñas cantidades de agua no afectaron al rendimiento de la reacción (entradas 1-4), sin embargo, en los hidrofóbicos, cuando se añadieron entre 2-5 equivalentes de agua el rendimiento se incrementó 3-4 veces. Cabe señalar que cuanto más alta era la hidrofobia del disolvente, mayor era el rendimiento obtenido (47, 30 y 22 % en tolueno, CH_2Cl_2 y t-butilmetileter; entradas 15, 6 y 11, respectivamente). Las reacciones en tolueno mostraron un incremento progresivo en la estereoselectividad conforme la cantidad de agua añadida subía hasta 5 equivalentes (entradas 13-15), llegando a una relación de diastereoisómeros de 10:1.

El efecto del agua también se evaluó en la reacción de **38** con la cetona **6** en tolueno, observándose un significativo aumento en el rendimiento, el cual alcanzó un 95 % cuando se añadieron 10 equivalentes de agua (entrada 21).

Por otro lado, se observó que cuando se usaban 10 equivalentes de agua en la reacción con **5** en tolueno, el rendimiento caía drásticamente y sólo se obtuvieron trazas

⁷⁴ Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase, N.; Barbas, C. F., III *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 325-328. (b) Nyberg, A. I.; usano, A.; Pihko, P. M. *Synlett*, **2004**, 1891-1896. (c) Ward, D. E.; Jheengut, V.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8347-8350. (d) Ibrahem, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 211-222.

⁷⁵ En otro tipo de reacciones ya ha sido comprobado que según el disolvente usado la superficie del soporte puede participar en el mecanismo de la reacción: Corma, A.; Iborra, S.; Rodríguez, I.; Sánchez, F. *J. Catal.* **2002**, 211, 208-215.

de aldol (entradas 16, 17). Estos resultados podrían estar relacionados con la miscibilidad del agua en tolueno y la consecuente formación de un sistema bifásico. Un comportamiento similar se observó cuando se usaba **6**, aunque en este caso la caída de rendimiento se producía cuando se adicionaban 20 equivalentes de agua (entrada 22). Esta diferencia de entre la cetona **5** y **6** se puede atribuir a las diferentes condiciones en las que se llevan estas reacciones, ya que en las reacciones con **6** se usa un gran exceso (30 mol eq.) y, por tanto, la cetona por si misma puede actuar como un codisolvente incrementando la miscibilidad del agua.

Tabla 2.11 Efecto del agua sobre la reacción aldólica de p-nitrobenzaldehído con las cetonas 5 y 6 catalizada por MCM41-Pro.

| Entrada | Cetona | Disolvente | H ₂ O equiv) | Rtdo. (%) ^[a] | e.d. anti/sin ^[b] |
|---------|--------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 1 | 5 | MeCN | 0 | 22 | 2:1 |
| 2 | 5 | MeCN | 2 | 20 | 3:1 |
| 3 | 5 | MeCN | 5 | 21 | 3:1 |
| 4 | 5 | MeCN | 10 | 22 | 4:1 |
| 5 | 5 | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 10 | n.d. |
| 6 | 5 | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 30 | 3:1 |
| 7 | 5 | CH ₂ Cl ₂ | 5 | 27 | 3:1 |
| 8 | 5 | CH ₂ Cl ₂ | 10 | 12 | 2:1 |
| 9 | 5 | <i>t</i> -Butylmethylether | 0 | 6 | n.d. |
| 10 | 5 | <i>t</i> -Butylmethylether | 2 | 10 | 1:1 |
| 11 | 5 | <i>t</i> -Butylmethylether | 5 | 22 | 4:1 |
| 12 | 5 | <i>t</i> -Butylmethylether | 10 | 10 | 4:1 |
| 13 | 5 | Tolueno | 0 | 14 | 4:1 |
| 14 | 5 | Tolueno | 2 | 33 | 6:1 |
| 15 | 5 | Tolueno | 5 | 47 | 10:1 |
| 16 | 5 | Tolueno | 10 | < 5 | n.d. |
| 17 | 5 | Tolueno | 20 | < 5 | n.d. |
| 18 | 6 | Tolueno | 0 | < 5 | n.d. |
| 19 | 6 | Tolueno | 2 | 70 | 1,5:1 |
| 20 | 6 | Tolueno | 5 | 80 | 1,5:1 |
| 21 | 6 | Tolueno | 10 | 95 | 1:1 |
| 22 | 6 | Tolueno | 20 | < 5 | n.d. |

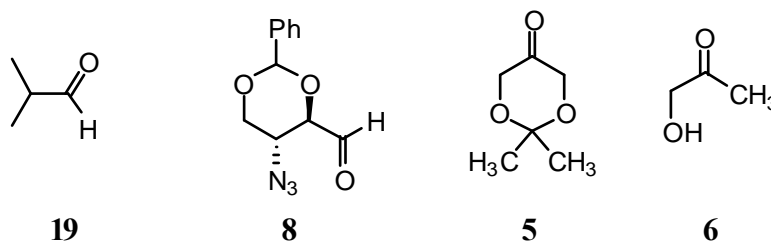
^[a] Determinado por ¹H RMN.

^[b] Relación *anti/sin* determinado por ¹H RMN. n.d. = no determinado.

2.2.2f Aplicación a la síntesis de aldoles precursores de aza-azúcares

Una vez optimizadas las condiciones, estas fueron usadas sobre el isobutiraldehído (**19**; tabla 2.6, entradas 1-3), y el aldehído precursor de aza-azúcares **8** con las cetonas **5** y **6**. Como disolvente se usó la formamida y el tolueno, este con 5 equivalentes de agua para la cetona **5** y 10 para la **6**, ya que fueron los que mejores resultados dieron entre los disolventes hidrófilicos e hidrofóbicos, respectivamente, probados (tabla 2.12).

Tabla 2.12. Reacciones aldólicas entre los aldehídos **17 y **8** con las cetonas **5** y **6** catalizadas por MCM41-Pro.**



| Entrada | Aldehído | Cetona | Disolvente | Tiempo (h) | Rdto. (%) | anti/sin |
|------------------------|-----------|----------|------------|------------|-----------|----------|
| 1 | 19 | 6 | DMSO | 48 | 75 | >20:1 |
| 2 | 19 | 6 | Formamida | 70 | 80 | >20:1 |
| 3 | 19 | 6 | Tolueno | 70 | 50 | >20:1 |
| 4 | 19 | 5 | DMF | 72 | 97 | >20:1 |
| 5 | 19 | 5 | Formamida | 90 | 40 | >20:1 |
| 6 | 19 | 5 | Tolueno | 90 | 20 | >20:1 |
| 7 | 8 | 6 | DMF | 48 | 65 | >20:1 |
| 8 | 8 | 6 | Formamida | 48 | 62 | >20:1 |
| 9 | 8 | 6 | Tolueno | 72 | 30 | 2:1 |
| 10⁷⁶ | 8 | 5 | DMF | 96 | 70 | >20:1 |
| 11 | 8 | 5 | Formamida | 48 | 65 | >20:1 |
| 12 | 8 | 5 | Tolueno | 60 | 50 | 7:1 |

⁷⁶ Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1210-1212.

Los resultados, mostrados en la tabla 2.11, indican que con formamida es posible obtener buenos rendimientos, en algunos casos del mismo orden que los obtenidos con L-prolina. Con tolueno los rendimientos disminuyen y, en el caso de la cetona **7**, transcurren con menor estereoselectividad.

En conclusión, se ha sintetizado un catalizador híbrido orgánico-inorgánico formado por prolina-MCM41 con el que se ha podido llevar a cabo la reacción aldólica en condiciones heterogéneas y empleando disolventes hidrófobos, además de los normalmente usados en su versión soluble. Además esta metodología permite la recuperación y re-utilización del catalizador sin pérdida de rendimiento ni estereoselectividad. Se ha comprobado que es posible el uso de las microondas mejorando los rendimientos en tiempos de reacción extremadamente menores y sin pérdida de estereoselectividad. Se ha visto la alta influencia del agua en la reacción cuando se usaban disolventes hidrofóbicos.

PARTE III: DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE LOS ALDOLES OBTENIDOS

Debido a que la actividad biológica de los aza-azúcares finales será muy dependiente de su configuración, es necesario conocer la configuración absoluta de los nuevos centros quirales que se han ido generando. En este capítulo se explica como se dedujeron las configuraciones absolutas para los dos tipos de aldoles cuya preparación se ha descrito en el capítulo 2 (figura 3.1).

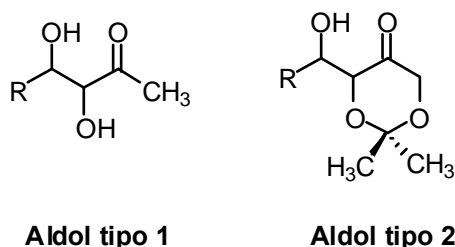


Figura 3.1

3.1 DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ALDOLES TIPO 1

Para llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta de los aldoles derivados de las reacciones con hidroxiaetona (aldoles tipo 1, figura 3.1) se empleó una técnica desarrollada en el grupo del Dr. Rigüera (Universidad de Santiago de Compostela) para la determinación de la configuración absoluta de dioles vecinales secundario-secundario. Esta se basa en el acoplamiento del diol (a través de un enlace éster) con los dos enantiómeros de un auxiliar quiral (*R*-AQ y *S*-AQ) separadamente, y la comparación de los espectros de ^1H -RMN de los diastereoisómeros resultantes. El signo del incremento de desplazamiento químico de los sustituyentes, $\Delta\delta^{\text{RS}}$ ($[\Delta\delta^{\text{RS}} \text{R1} = \delta\text{R1} (\text{R-AQ}) - \delta\text{R1} (\text{S-AQ})]$), permite deducir la configuración por comparación con el modelo empírico que más adelante se explicará (figura 3.2)

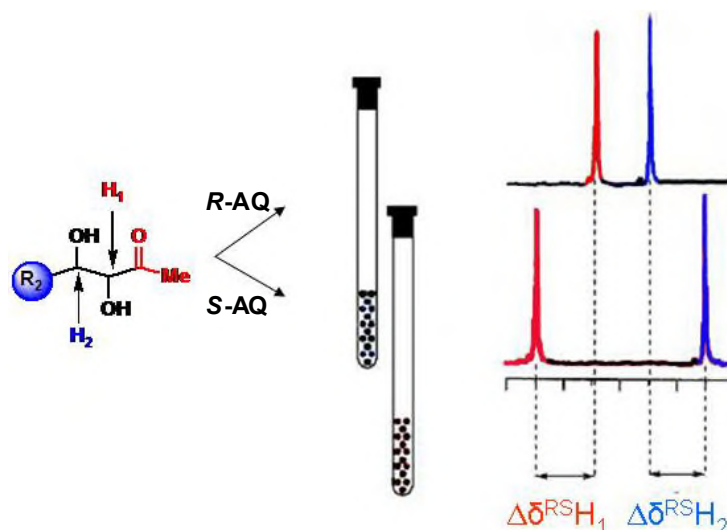


Figura 3.2

Este tipo de técnicas han sido muy utilizadas para deducir la configuración absoluta de alcoholes y aminas. Entre los auxiliares quirales más usados destaca la familia de los ácidos arilmetoxiacéticos⁷⁷ (AMAAs, figura 3.3): p.e., ácido metoxifenilacético (MPA), ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA), ácido α -(1- y 2-naftil)- α -metoxiacético (1-y 2-NMA) y el más estudiado, el ácido α -metoxitri fluorometilfenilacético (MTPA o *reactivo de Mosher*)⁷⁸, el cual ha sido ampliamente demostrado teórica y experimentalmente con una gran variedad de compuestos de configuración absoluta conocida.

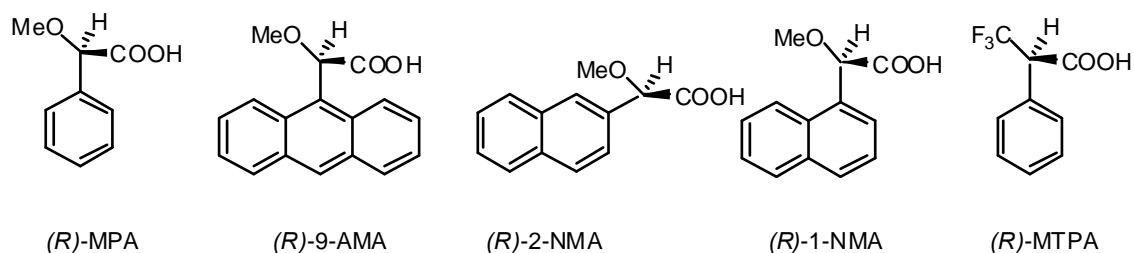


Figura 3.3

A pesar de ser el AQ más estudiado y empleado, el *reactivo de Mosher* no ha resultado un AQ con un amplio espectro de aplicación. La flexibilidad conformacional⁷⁹

⁷⁷ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 521-519

⁷⁸ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 3732

⁷⁹ Latypov, Sh. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.*, **1996**, 65, 8569

de los ésteres de MTPA, debido a la existencia de tres conformaciones con similar energía y que contribuyen de manera diferente al apantallamiento y desapantallamiento de un mismo resto de una determinada molécula, provoca la mayor limitación de este reactivo: el pequeño $\Delta\delta^{\text{RS}}$ que en muchos casos induce a asignar configuraciones erróneas. Y es que en disolución los AQ-derivados existen en un equilibrio conformacional que en muchas ocasiones resulta muy complejo; por tanto el éxito de un método basado en la derivatización dependerá de tener un AQ que tenga un determinado conformero mucho más representativo en ambos derivados (*R*- y *S*-). El balance final entre la población relativa de cada conformero hará más fiable la asignación ya que los $\Delta\delta^{\text{RS}}$ serán mayores

Estudios recientes⁸⁰ han demostrado que, en contraste a los ésteres de MTPA, los ésteres de MPA (figura 3.4), 9-AMA, 1-NMA y 2-NMA, presentan dos conformeros, *sp* y *ap*,⁸¹ mucho más representativos que el resto, siendo claramente *sp* el de mayor preferencia y, de esta manera, asegurando que el $\Delta\delta^{\text{RS}}$ sea lo suficientemente grande como para estar seguros de obtener la configuración correcta. Por tanto, conociendo la conformación más estable, según este modelo teórico, podemos deducir cómo será el $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para *R*- y *S*-AMAA dependiendo de su configuración.

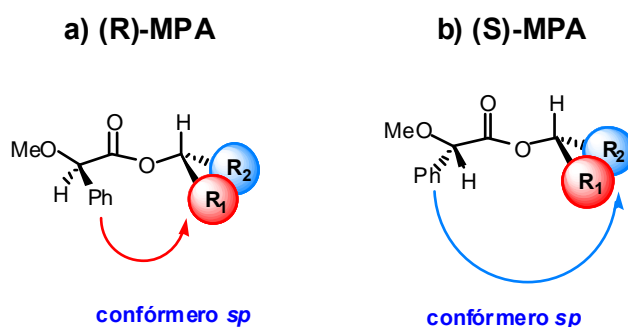


Figura 3. 4

Estudios realizados sustituyendo el anillo por un derivado del naftaleno (1-NMA y 2-NMA) o antraceno (9-AMA) han demostrado que generan el mismo tipo de conformeros que el MPA, pero que, al aumentar el cono de apantallamiento con

⁸⁰ Latypov, Sh. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 504

⁸¹ Las denominaciones *sp* y *ap* hacen referencia a la disposición *sin* periplanar o *anti* periplanar del grupo OMe y del C=O del AQ.

derivados de este tipo, su eficacia como auxiliares quirales se incrementa debido a la combinación de dos factores: el incremento de la barrera de Energía entre los conformeros (*sp* y *ap*) y favorecer la orientación conformacional del anillo respecto del sustrato.

Sustratos polihidroxilados

El estudio de MPA en sustratos con varios grupos hidroxilo quirales fue descrita por primera vez por Riguera et.al..⁸²

En dioles, o polialcoholes en general, hay que tener en cuenta que el fenómeno de la anisotropía es *a través* del espacio, por tanto el desplazamiento químico, y consecuentemente $\Delta\delta^{RS}$, de un determinado protón en una molécula es el resultado de la adición del apantallamiento/desapantallamiento producido por todos los AMAAs que hay en la molécula y no sólo del más cercano. Por tanto es necesario conocer la contribución de cada unidad de AMAA en el diéster. Riguera *et.al.* establecieron por cálculos teóricos la conformación mayoritaria de los diésteres *R*- y *S*-MPA de un determinado diol en su conformación *anti* y *sin*. Los resultados para un diol *anti* (*R*, *S*) derivatizado con *R*-MPA (fig.3.5a), *S*-MPA (fig.3.5b) y los $\Delta\delta^{RS}$ (fig.3.5c) que de los cálculos se deducen fueron los siguientes:

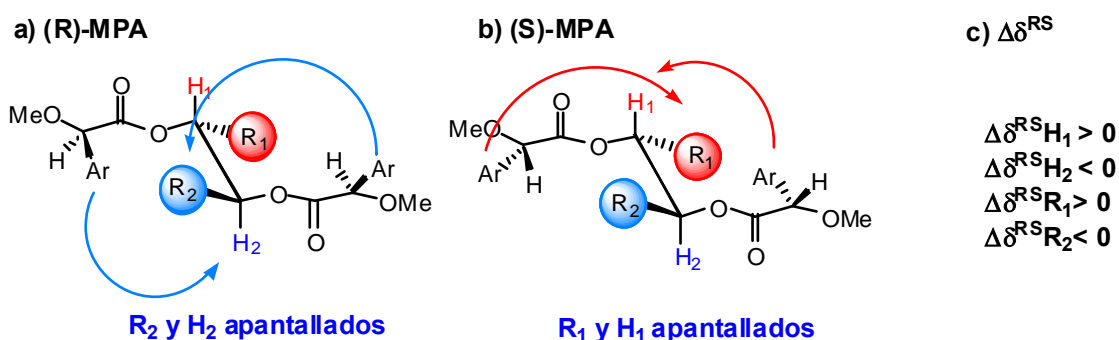


Figura 3.5

De este estudio se dedujo que el resto MeO- del MPA, C=O del carbonilo y el protón en α al OH (H₁ y H₂ en la figura 3.5) deben estar en el mismo plano para que el

⁸² Rodríguez, J.; Riguera, R.; Debitus, C. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4624

efecto anisotrópico de los AMAAs se el mayor posible y de esta manera conseguir $\Delta\delta^{\text{RS}}$ lo más grandes posibles.

Un estudio conformacional como el de la figura 3.5, pero para dioles *sin*, permitió establecer el criterio de signos de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los cuatro posibles estereoisómeros de un diol (figura 3.6).⁸³

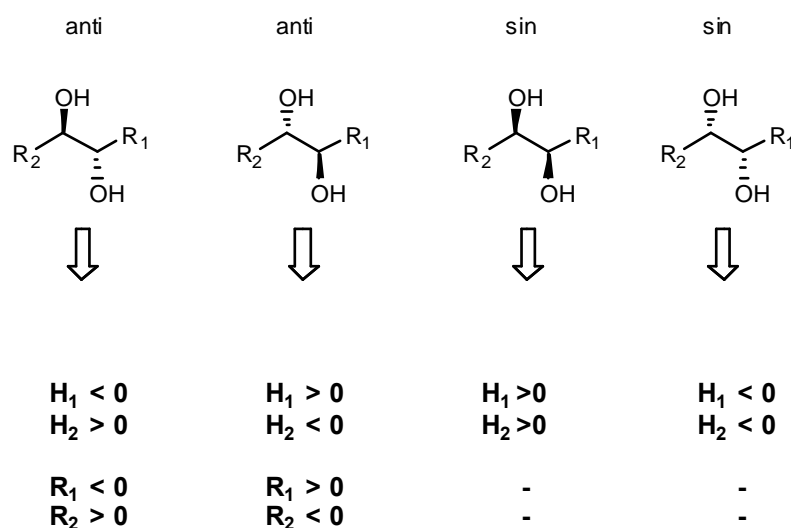


Figura 3.6

3.1.1 ESTUDIO DE LA CONFIGURACIÓN DE LOS DIOLES OBTENIDOS EN LAS REACCIONES ALDÓLICAS

Para comprobar la eficacia del método con MPA se decidió probarlo con los aldoles **21**, **22** y **33** de configuración absoluta conocida^{12a} *anti*-(*S,S*) (producto mayoritario). Para ello se prepararon los diésteres de (*R*)-MPA y (*S*)-MPA y se calculó su $\Delta\delta^{\text{RS}}$ (figura 3.7 compuestos **41**, **42** y **43**, respectivamente).

⁸³ Seco, J. M.; Marco, M.; Quínoa, E.; Riguera, R. *Org. Lett.*, **2000**, 21, 3261-3264

^{12a} Notz, W.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386

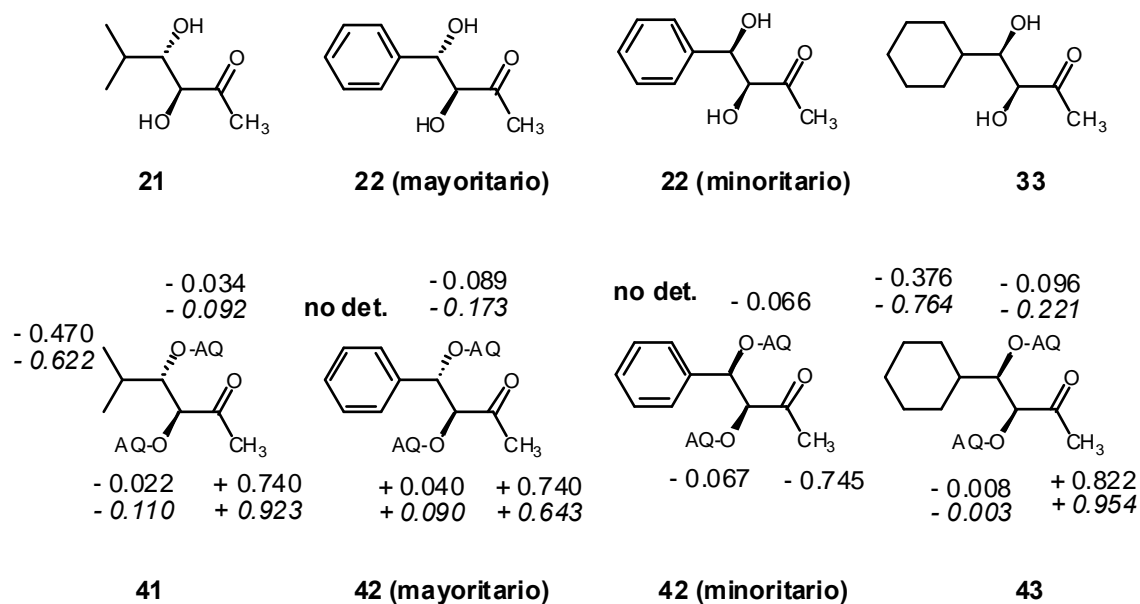


Figura 3.7

Para los compuestos **41** y **43** se pudo comprobar que el signo de H_1 no correspondía con el esperado, aunque sí en el **42** (figura 3.7, letra regular). Esto se puede atribuirse o a la existencia de un equilibrio conformacional, o que la conformación mayoritaria no fuese la necesaria para la efectividad del método o que el protón este afectado por otros grupos anisotrópicos además del esperado por el MPA, como el carbonilo del grupo COCH_3 o los carbonilos de los ésteres de los MPA.

Los datos experimentales obtenidos al realizar el mismo estudio, pero esta vez comparando los espectros a baja temperatura (en cursiva, Fig 3.7), nos hizo descartar la hipótesis del equilibrio conformacional, ya que se obtuvo el mismo signo en los $\Delta\delta$ que los experimentos a temperatura ambiente, aunque diferente valor. Los datos experimentales indican que los $\Delta\delta$ para R_1 y R_2 son mucho mayores que los que sufren H_1 y H_2 , esto se debe a que R_1 y R_2 están apantallados al mismo tiempo por ambos fenilos del MPA en cada confórmero (*sp* y *ap*), sin embargo H_1 y H_2 sólo por uno de ellos, lo que hace que las diferencias de desplazamiento sean menores. Dado que los compuestos **41** y **43** no tienen otros grupos con efecto anisotrópico que los MPA, se puede deducir que son los efectos anisotrópicos del carbonilo de los ésteres y el carbonilo del grupo R_1 los que hacen que el el desplazamiento del protón H_1 no sea el esperado en estos compuestos. Predecir el resultado final de esta combinación es prácticamente imposible y por tanto H_1 no se puede considerar como señal de diagnóstico en estos dioles.

Además el estudio conformacional (HF 6-31G B3LYP) reveló que el centro que soporta el MPA del alcohol del centro MeO, C=O y H₁ no están en el mismo plano, provocando un menor apantallamiento de H₂ e induciendo un apantallamiento no deseado sobre H₁, haciendo que el signo de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ Además H₁ ya no se encuentra en el cono de desapantallamiento del carbonilo del AMAA, con lo que se reduce, aún más, el desplazamiento al que debería aparecer (figura 3.8).

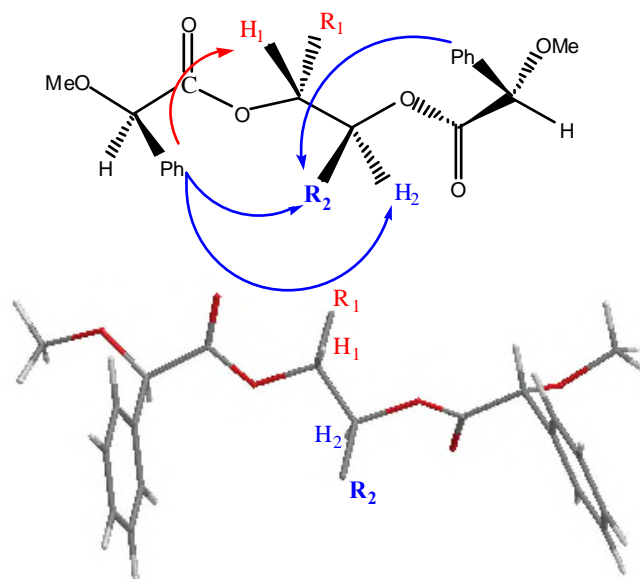


Figura 3.8

No obstante, el MPA servirá para compuestos de configuración *anti*, ya que como se muestra en la figura 3.8 en este tipo de compuestos R₁ y R₂ pueden ser usados como señal de diagnóstico. De este modo en los compuestos **36** y **10a**, fue usado el MPA para determinar la configuración absoluta (compuestos **41** y **42**, respectivamente), cuya configuración relativa *anti* se conocía mediante la medida de la constante de acoplamiento (aprox. 9 Hz) en el dimetilacetal formado sobre los dos hidroxilos (figura 3.9).

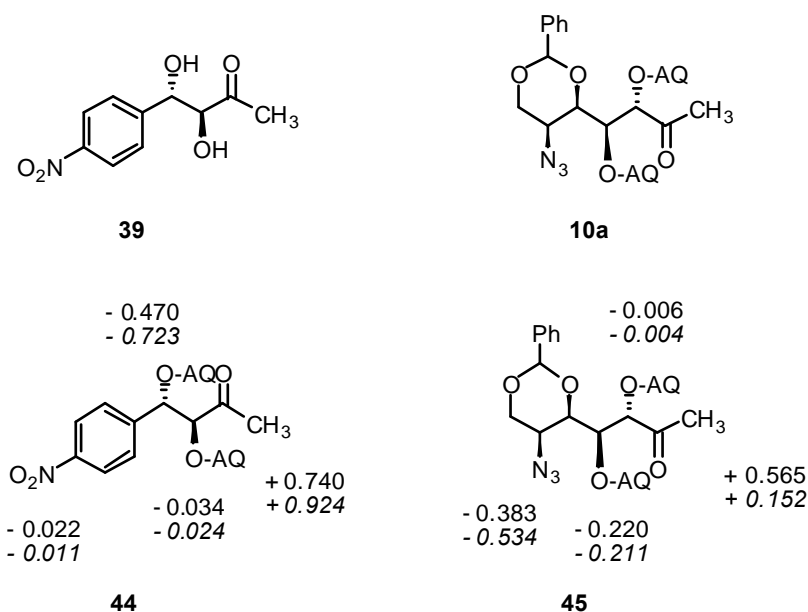


Figura 3.9

Vistos los resultados contradictorios que resultaron al derivatizar con MPA se decidió probar con el 9-AMA, que como anteriormente se explicó debería dar mejores resultados (figura 3.10).

Se derivatizaron los aldoles **21** y **33** para ver su comportamiento con este AMAA (figura 3.10) y los resultados fueron totalmente diferentes. Ambos dieron la configuración correcta *anti* (S,S).

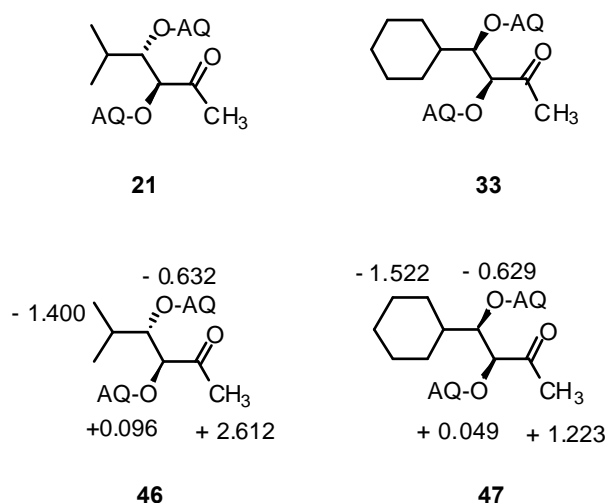


Figura 3.10

Además, dada la buena resolución de los espectros con 9-AMA, éste permitió asignar los productos minoritarios de las reacciones aldólica (figura 3.11).

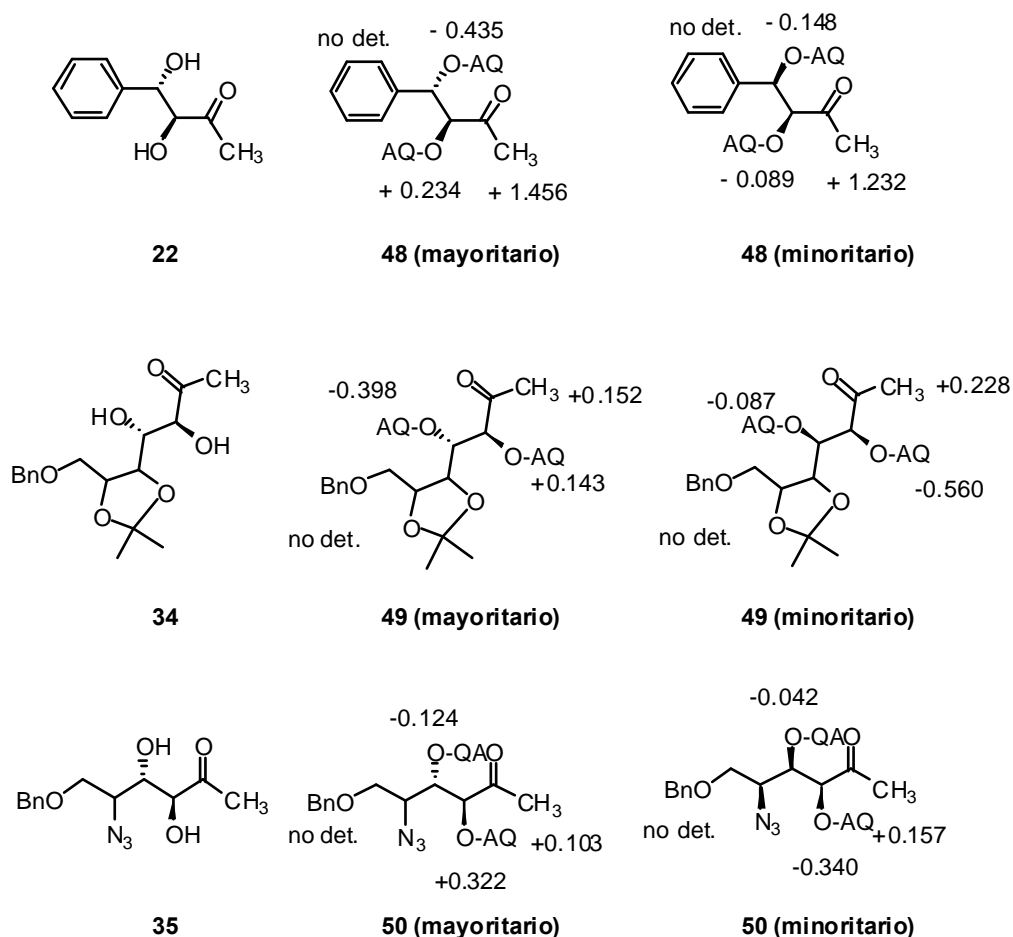


Figura 3.11

Los resultados obtenidos, por tanto, indican que el 9-AMA nos permite deducir inequívocamente la configuración absoluta de los aldoles provenientes de las reacciones catalizadas por prolina

Por tanto:

- La doble derivatización con AMAAs como agentes auxiliares quirales nos permite la determinación de la configuración absoluta de los compuestos sintetizados.
- El MPA es un buen auxiliar, pero en determinados casos puede inducir a configuraciones erróneas debido pequeños cambios conformacionales en la estructura.
- El 9-AMA ha resultado ser el auxiliar más eficaz ya que en todos los casos dio excelentes incrementos de δ , pudiendo así asegurar la configuración, y además, permite la asignación de los diastereoisómeros minoritarios, por tanto fué el empleado en este trabajo. Su mayor desventaja es que no es comercial, es muy inestable y además genera subproductos en las reacciones, lo que hace en muchos casos necesario posterior purificación.

3.2 DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ALDOLES TIPO 2

Para la determinación de los aldoles tipo 2, dado que sus conformaciones son más restringidas que los de tipo 1, pudimos determinar su configuración mediante combinación de cálculo de constantes de acoplamiento y experimentos bidimensionales (HMBC, HMQC, COSY, NOESY).

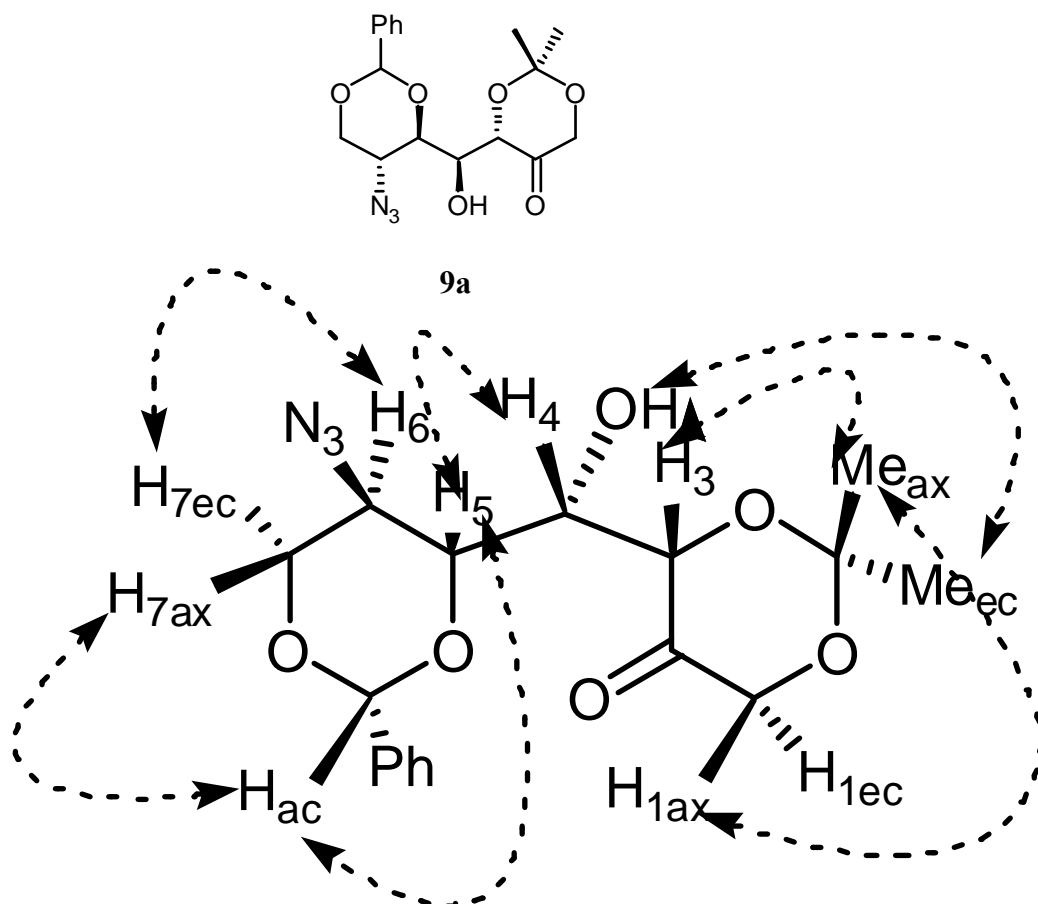


Figura 3.12

Para el compuesto **9a** (figura 3.12), la asignación estructural fue fácilmente deducida mediante espectros bidimensionales COSY, HMBC y HMQC. Para el análisis conformacional y consecuentemente la determinación de la configuración absoluta de los nuevos centros quirales C3 y C4 se usó experimentos NOESY.

En la figura 3.11 se muestra la conformación necesaria para poder satisfacer los NOE que se observaron en el espectro 2D-NOESY. De ellos, los más significativos son los

de H_{1ax} con el metilo del acetal situado en axial, el cual tiene una señal fuerte con H_3 , con lo que se puede deducir la orientación de los sustituyentes de este carbono. Esto quedó confirmado con el NOE de intensidad de relativa fuerte que existe entre el hidroxilo del carbono 4 y el metilo en ecuatorial. La orientación *anti* entre el hidroxilo en C4 y el oxígeno en C3 se pudo determinar por la constante de acoplamiento entre los H de ambos carbonos, $J = 8.9$ Hz, y el NOE de media intensidad entre ellos. Este NOE junto con el de H_4 con H_5 nos sirvió para determinar la configuración del carbono 4. Por último, como cabía esperar la conformación del anillo con el bencil acetal era la que ponía el fenilo en ecuatorial. Esto se determinó por el fuerte NOE entre el protón acetálico y el H_{7ax} .

Para determinar la configuración absoluta del compuesto **9b** se llevó a cabo un análisis estructural y conformacional como el llevado a cabo para el compuesto **9a** (figura 3.13).

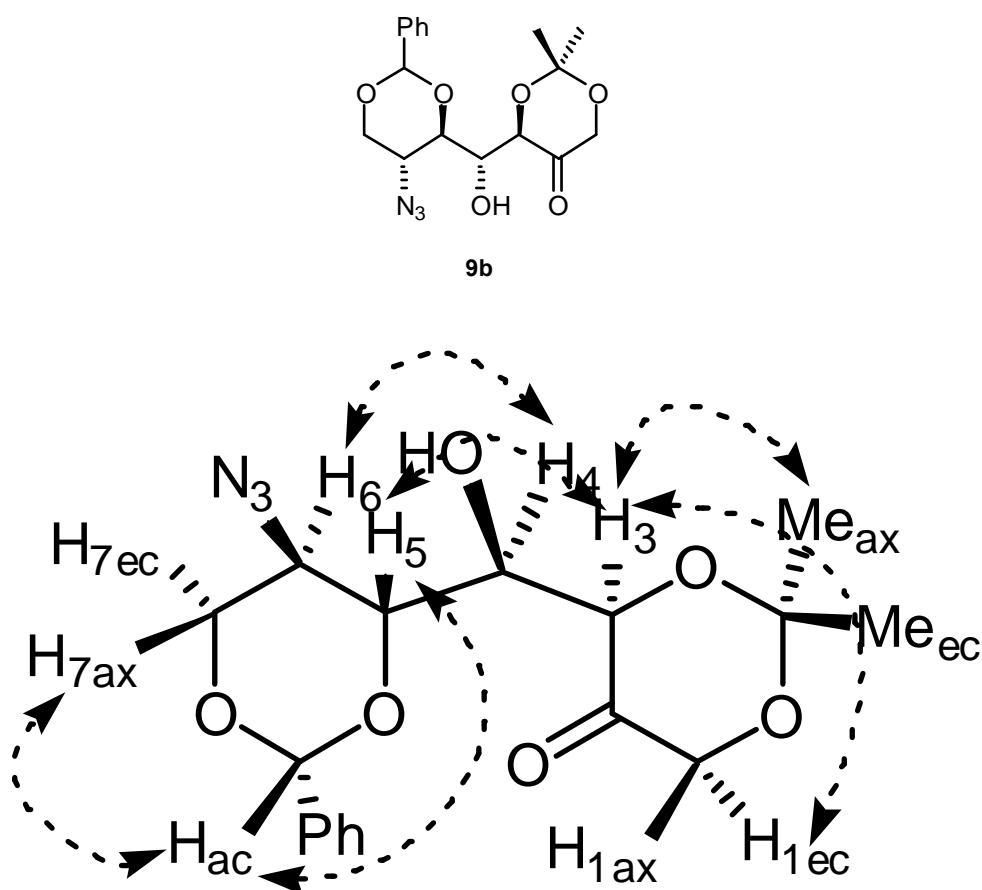


Figura 3.13

En este caso la configuración del centro C3, (*S*), pudo asignarse por el fuerte NOE con el metilo en posición axial y el NOE de intensidad media con H_{1ec} . La

configuración relativa *anti* con de H₃ Y H₄ se determinó por la ausencia de NOE entre ambos y la existencia de acoplamiento fuerte entre H₃-H₅ y H₄-H₆ y dado que su constante de acoplamiento es $J = 11.1$ Hz, la única configuración posible es la *anti*. Conociendo la configuración de C3, y sabiendo que son *anti* pudimos deducir la configuración absoluta de C4, debería ser (*S*).

CAPÍTULO 3: ESTUDIO DEL ORIGEN DE LA DOBLE INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA REACCIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PROLINA

El incremento en la velocidad y potencia de los ordenadores y el desarrollo de nuevos y eficientes algoritmos, ha permitido que la química teórica se presente como una importante herramienta para entender los mecanismos y estereoselectividad en las reacciones orgánicas. El grupo del prof. K. N. Houk, en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) ha trabajado en los últimos años en la determinación del mecanismo y el origen de la estereoselectividad en la reacción aldólica catalizada por prolina. Basándonos en los resultados experimentales descritos en el capítulo 2, este capítulo pretende aclarar un aspecto relativo a esta reacción, entender el efecto en la estereoselectividad que provoca el uso de aldehídos quirales, es decir, qué regla obedece la “doble inducción asimétrica” en esta reacción.

3.1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Inducción asimétrica

Hablamos de “inducción asimétrica simple” cuando la presencia de un centro quiral en uno de los elementos de una determinada reacción en la que se crea un nuevo centro quiral (p.e. el catalizador), favorece la formación de un estereoisómero respecto a otro. (figura 3.1, **A**).

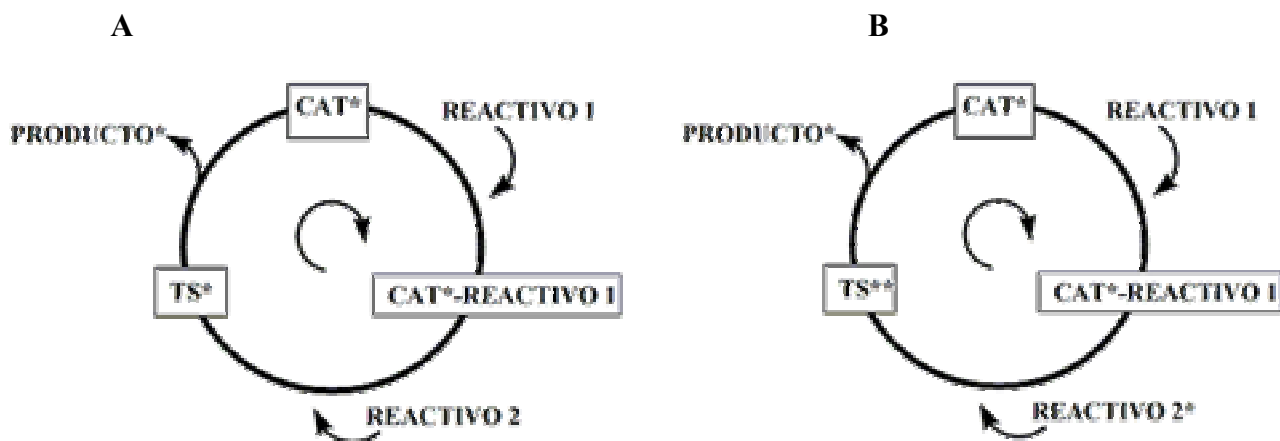


Figura 3.1

Sin embargo, una circunstancia interesante ocurre cuando los dos reactivos contienen quiralidad (p.e. cuando un nucleófilo quiral ataca a un compuesto carbonílico quiral) entonces la quiralidad de cada reactivo puede influir en la estereoselectividad de la reacción actuando de una manera concertada (par concertado) y, por tanto, aumentando la selectividad de la reacción, u opuesta (par no concertado), disminuyendo dicha selectividad. Este fenómeno es conocido como “doble inducción asimétrica” (figura 3.1, **B**).

En la figura 3.2 se muestran dos casos en los que existe un fenómeno de inducción asimétrica simple (línea punteada), comparándola con uno de doble inducción asimétrica (línea continua). En el caso **A**, la reacción ha dado lugar a dos estados de transición diastereoméricos con un determinado ΔG^* . Si incluimos el efecto de un segundo centro quiral (doble inducción asimétrica, línea continua) este

incremento (ΔG^*2) es mayor que en el caso de inducción simple (ΔG^*1) (línea punteada), por tanto, el efecto que ha provocado la presencia de dos centros quirales ha sido beneficioso para la selectividad de la reacción ya que la quiralidad de ambas especies actúa de una manera concertada en el transcurso de la reacción, este caso se denomina *par concertado*. El caso contrario, cuando $\Delta G^*2 < \Delta G^*1$, se denomina *par no concertado* (figura 3.2, B). Este se caracteriza por un decrecimiento en el ΔG^* que incluso podría reducirse hasta cero o cambiar en el signo de ΔG^* , con lo que tendríamos un caso de revesión de la selectividad.

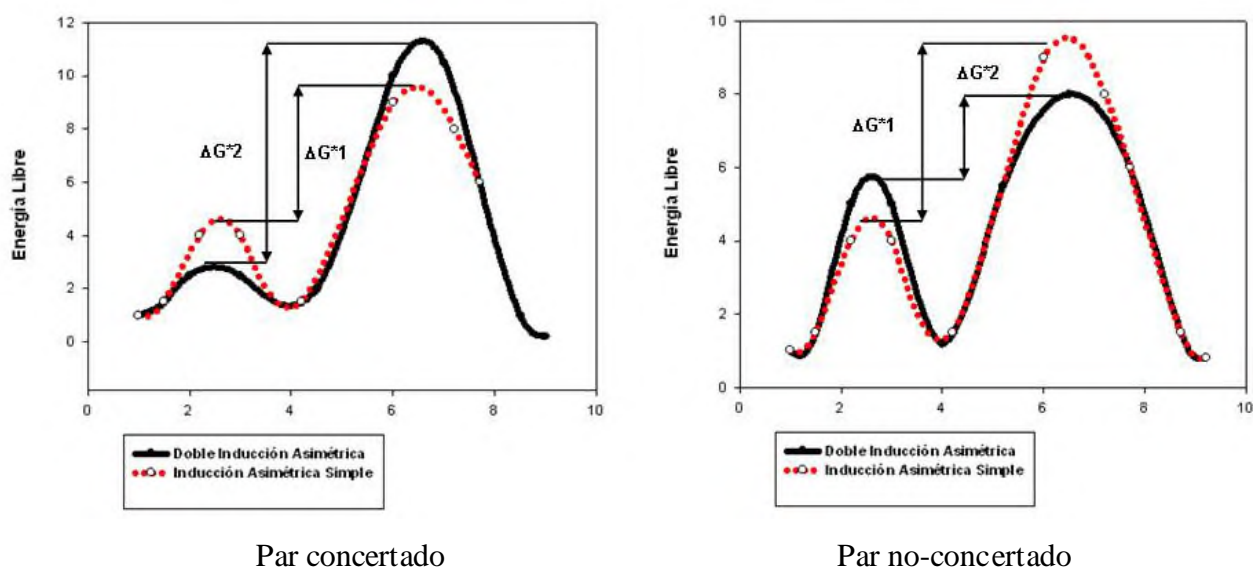
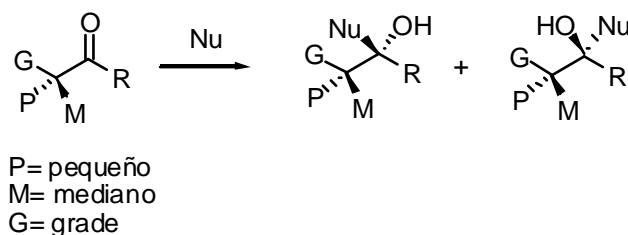


Figura 3.2

Ataque nucleófilo a aldehídos con un centro quiral en α

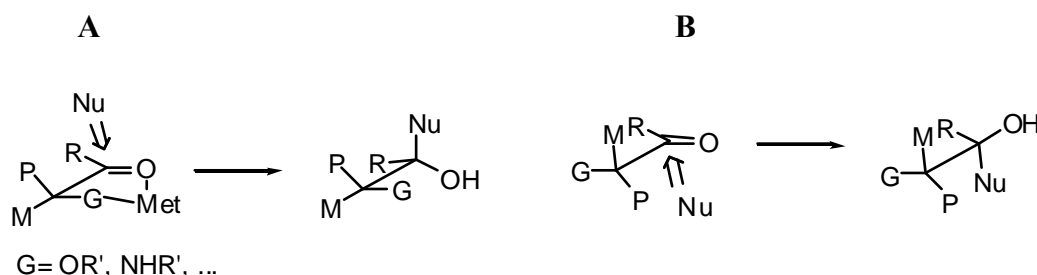
Desde que D. J. Cram propusiera hace 50 años su modelo para explicar la estereoselectividad en la adición de nucleófilos quirales a compuestos carbonílicos con un centro quiral en α (esquema 3.1), se han propuesto diferentes interpretaciones relativas al entendimiento, predicción y control de la diastereoselectividad inducida por un estereocentro remoto.⁸⁴

⁸⁴ Mengel, A.; Reiser, O. Chem. Rev. **1999**, 99, 1191-1223.



Esquema 3.1

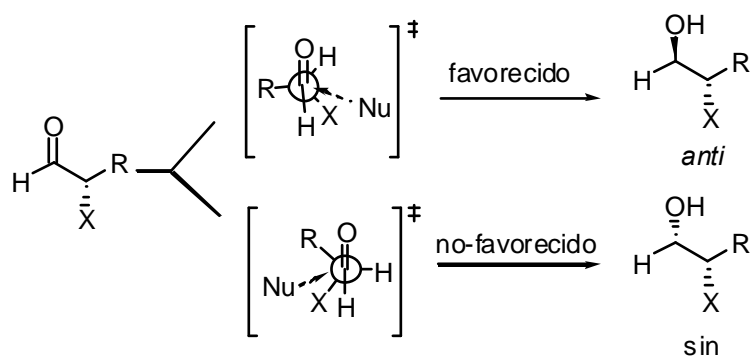
La primera de ellas fue propuesta por el mismo Cram quien presentó un modelo para el caso en que en el medio de reacción existe un metal capaz de quelar al grupo carbonilo y uno de los sustituyentes del estereocentro en α . Entonces el ataque nucleofílico tendrá lugar por la cara en la que se encuentra el sustituyente pequeño (esquema 3.2, A).



Esquema 3.2

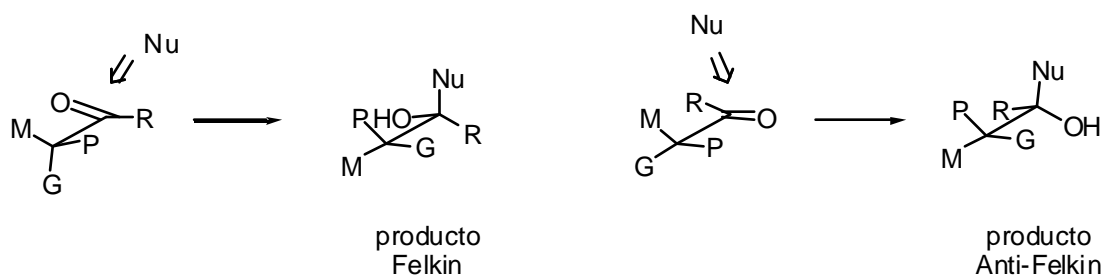
Si la quelación tiene lugar, la conformación preferida será la más favorecida estericamente. Se pensó que la mayor interacción a ser evitada sería la del sustituyente G y el grupo carbonilo. Consecuentemente G se orienta anti al grupo carbonilo, colocando M y P en diferentes lados del plano del carbonilo. El nucleófilo preferirá el ataque por el lado del P (esquema 3.2, B).

Este modelo ha mostrado ser una herramienta eficiente cuando sustituyentes no polares están presentes en el aldehído. Pero se ha puesto de manifiesto que si el aldehído contiene sustituyentes electrón atrayentes son éstos los que se comportan como el grupo G aunque grupos más grandes estén presentes. Cornforth propuso que, en moléculas con grupos atrayentes de electrones en el aldehído que con objeto de minimizar los momentos dipolares, si grupos electrón atrayentes se encuentran presentes en el aceptor, la conformación mayoritaria será la que coloque este en *anti* al carbonilo y el ataque del nucleófilo será por la cara más favorecida estericamente (esquema 3.3).



Esquema 3.3

Sin embargo dada la re-hibridación, de sp^2 a sp^3 , que sufre el centro carbonilo durante el ataque nucleófilo, ésta da lugar a interacciones desfavorables debido a la cuasi-eclipsada conformación resultante. Contribuciones de Felkin, Anh y Einstein llevaron a proponer otro modelo. En éste la idea es que el grupo G se coloca ortogonal al grupo carbonílico, permitiendo al nucleófilo atacar anti a G y evitar repulsiones estéricas (esquema 3.4).



Esquema 3.4

Las conclusiones de este último modelo fueron corroboradas cuando Bürgi/Dunita y Anh/Einstein mostraron que el ataque de un nucleófilo a un carbonilo ocurre con un ángulo de 103° con respecto al grupo carbonilo y no de 90° , una razón decisiva a favor de la conformación en la que el nucleófilo ataca por la cara del sustituyente pequeño.

Más adelante han aparecido otros modelos como el de Karabatsos y estudios adicionales sobre la influencia de otros factores como el tamaño del nucleófilo.

OBJETIVOS:

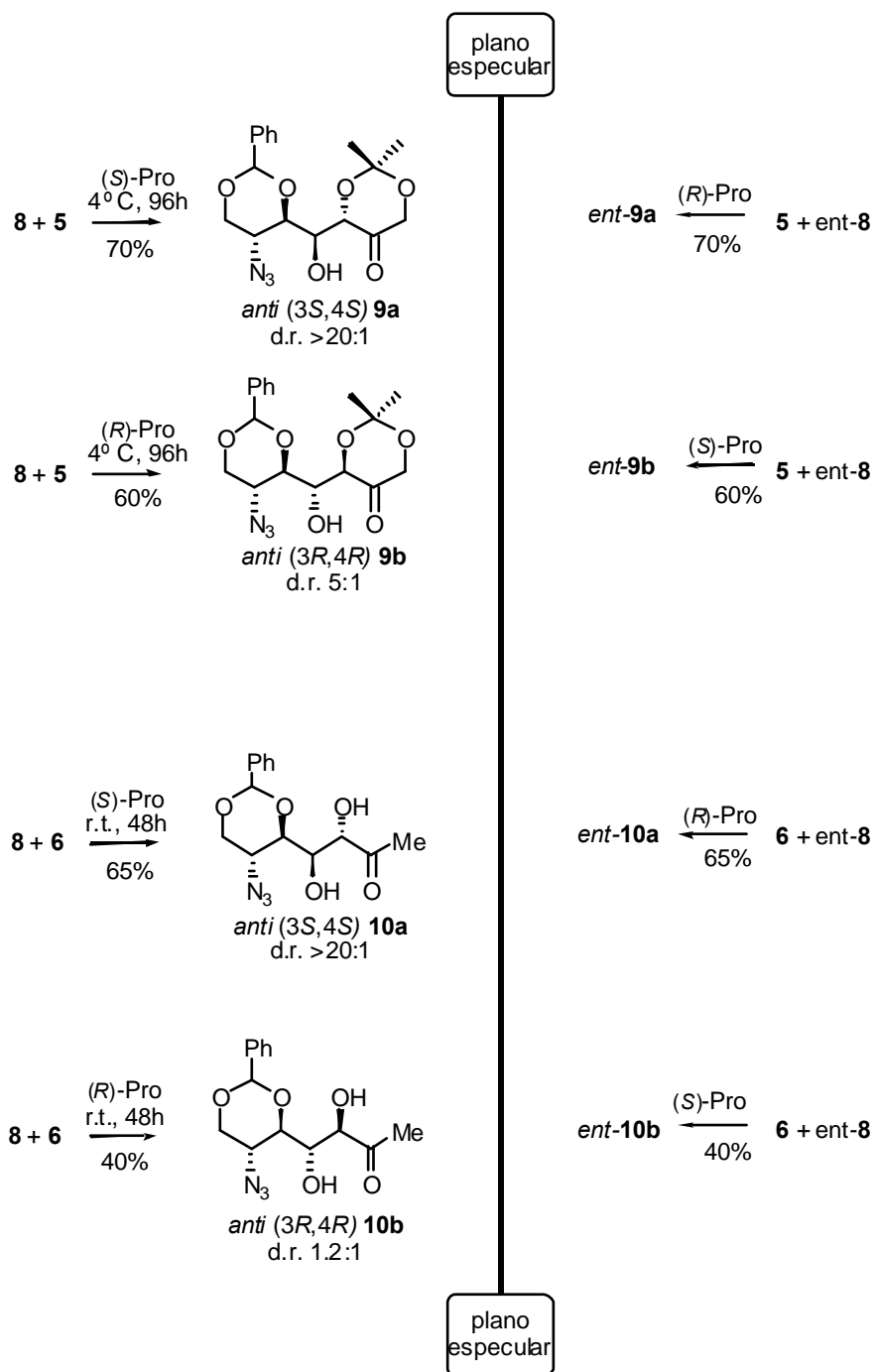
En la PARTE 1 del capítulo 2 se ha descrito la reacción aldólica entre el aldehído **8** y las cetonas **5** y **6** (esquema 2. 6). Los resultados muestran claramente la importancia de la elección del enantiómero de prolina en las reacciones llevadas a cabo con aldehídos quirales α -sustituídos,⁸⁵ siendo el par concertado el formado por aldehído/catalizador: **8**/(S)-prolina y el no concertado por aldehído/catalizador: **8**/(R)-prolina. Esta topicidad quedó confirmada cuando se empleó el aldehído *ent*-**8** obteniéndose los aldoles enantioméricos, y en este caso los mejores resultados se obtuvieron con (R)-prolina.

En este capítulo se pretende aclarar el origen de esta selectividad, es decir, si la preferencia del nucleófilo por un enantiómero del electrófilo se debe a motivos estéricos o electrónicos. Para ello se ha estudiado, por métodos computacionales, la influencia en el estado de transición de un centro quiral en el aldehído.

Para llevar a cabo el estudio propuesto se seleccionó el método Hartree-Fork con bases 6-31 G (d) para la optimización y para el cálculo de frecuencias este mismo y 6-31+G (d,p) en fase gas y en DMSO. Este método ha demostrado ser de gran eficacia para el estudio de este tipo de reacciones.

⁸⁵ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.

²² Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.



Esquema 2.6

3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la optimización de los estados de transición se tomó como referencia el modelo de estereoselectividad publicado por Houk:

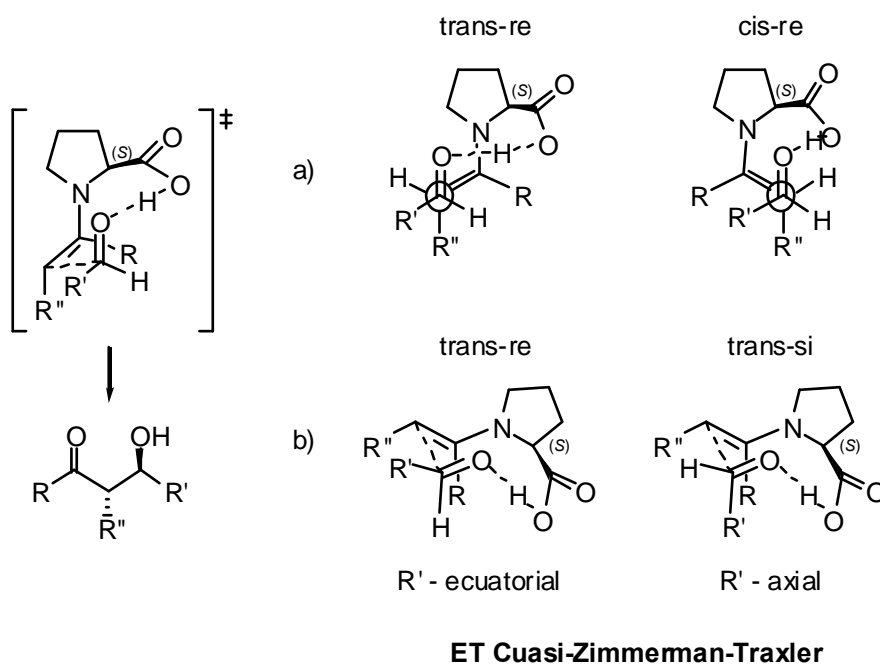
El estado de transición de la reacción aldólica: modelo de estereoselectividad.

Como se ha comentado en el capítulo 2, han sido diferentes las propuestas mecanísticas para la reacción aldólica, pero finalmente, estudios computacionales B3LYP/6-31G(d) usando DFT han demostrado que la mejor forma de describir esta reacción aldólica es la adición nucleófila de una enamina neutra al grupo carbonilo concertada con una transferencia del hidrógeno desde el grupo carboxilo de la prolina al alcóxido en desarrollo.⁸⁶ Esta catálisis ácida es crítica para facilitar la reacción entre la enamina y el aldehído, de otra forma se formaría un intermedio zwitterónico de alta energía.

Dos son los factores principales que conducen a la estereoselectividad según el modelo de Houk:

- a) La preferencia (en más de 12 Kcal) por estados de transición en los que el grupo ácido de la prolina y el doble enlace de la enamina esten en *trans* con respecto al eje C-N (esquema 3.5, a).
- b) En general, la preferencia por el ataque a la cara re- del aldehído ya que en el estado de 6 miembros Zimmerman-Traxler se coloca el sustituyente del aldehído en ecuatorial. El mismo razonamiento se puede aplicar para el estado de transición de (*R*)-prolina pero en este caso el ataque a la cara *si* del aldehído es la que coloca el sustituyente en una posición pseudoecuatorial (esquema 3.5, b).

⁸⁶ Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.



Esquema 3.5

Además, estudios teórico previos han demostrado que la transferencia del protón desde el ácido de la prolina al alcóxido en formación es esencial para el desarrollo de la reacción; en concreto, dentro de los posibles estados de transición aquellas con un ángulo dihedro de $+60^\circ$ ((*S*)-Prolina) y -60° ((*R*)-Proline) relativo al grupo carbonilo y el doble enlace de la enamina es sabido que están favorecidos en casi 10 Kcal/mol (esquema 3.3, A).

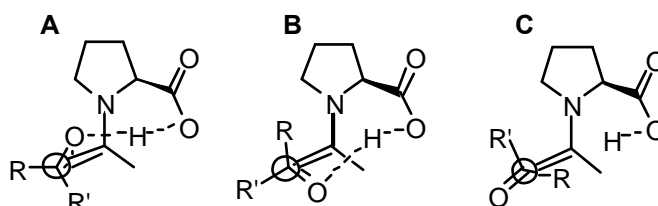


Figura 3.3

Diseño del cálculo

Por tanto, teniendo en cuenta lo descrito por Houk, se siguieron los siguientes pasos para llevar a cabo el estudio:

- Dado el tamaño del aldehído, lo cual alargaría mucho el tiempo de cálculo, se eligió un aldehído modelo a **ent-8** (figura 3.4): **(S)-ald** para llevar a cabo los cálculos.

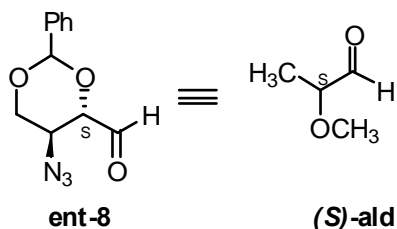


Figura 3.4

- Se estudiaron los estados de transición correspondientes al ataque nucleófilo trans-re y trans-si (esquema 3.5) de la enamina dioxanona-(*S*)-prolina (**A**) y la enamina a-dioxanona-(*R*)-prolina (**B**) al aldehído modelo **(S)-ald** (figura 3.5).

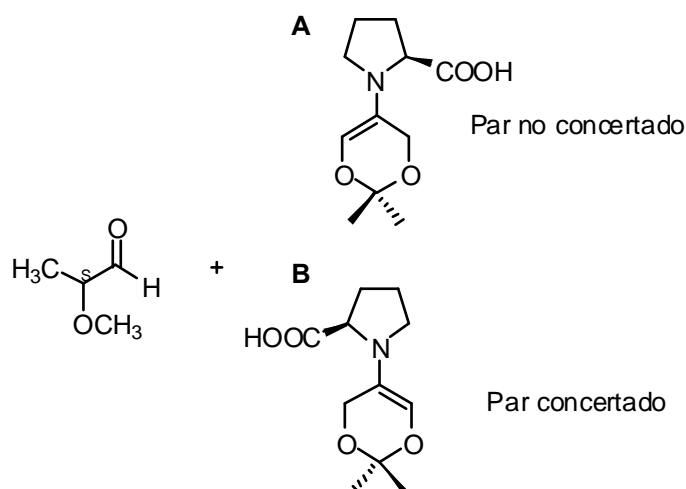


Figura 3.5

- Para cada caso se han considerado los tres posible rotámeros *anti* del aldehído **(S)-ald** (figura 3.6).

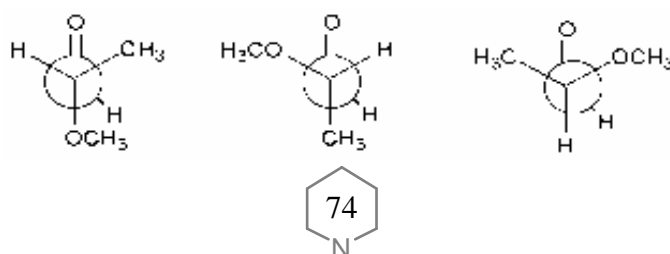


Figura 3.6

- Además en todos los casos se han tenido en cuenta las dos conformaciones mayoritarias del anillo de 5 miembros de la prolina (relativas al carbono 3 del ciclo).

Obtención de las estructuras

Primeramente se realizó una búsqueda conformacional (restringiendo el nuevo enlace C-C a 1.5 Å) de los productos resultantes al ataque *trans-re* y *trans-si* de las enaminas **A** y **B** al aldehído modelo (*S*)-ald en sus tres conformaciones *anti* posibles usando Macromodel[®] (figura 3.7). Además para cada caso se buscaron las dos conformaciones relativas al C3 del anillo de prolina.

De todas las estructuras posibles (más de 200 en cada caso) sólo se seleccionaron aquellas estructuras en las que era posible la formación de un puente de hidrógeno con un ángulo dihedro de +60° ((*S*)-Prolina) y -60° ((*R*)-Proline) relativo al grupo carbonilo y el doble enlace de la enamina.

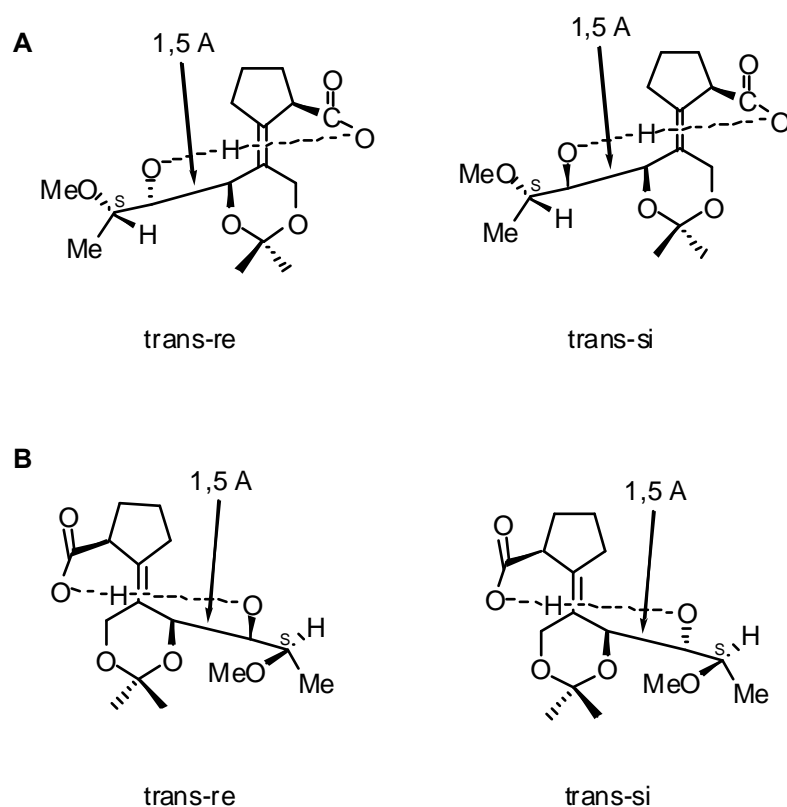


Figura 3.7

Las 36 conformaciones seleccionadas se optimizaron usando el método empírico PM3, con objeto de encontrar conformaciones más estables que la bote para el anillo de 6 de la enamina, ya que con Macromodel[®] sólo se obtuvieron botes. A continuación esas 36 conformaciones fueron pre-optimizadas *abinito* HF-6.31G⁸⁷ y con aquellas que convergieron (30) se llevó a cabo la optimización completa y cálculo de frecuencias *abinito* HF-6.31G sin restricciones. Finalmente seleccionamos 24 estructuras finales, de las cuales la más significativa para cada rotámero se presentan en las figuras 3.8 para la enamina **A** y 3.9 para la enamina **B**. En ellas, el ΔH_{298} es relativo al conformero más estable para cada caso ($\Delta H_{298}=0.0$ Kcal/mol).

Si examinamos el caso del “par no-concertado”: (*S*)-prolina/ (**S**)-ald (figura 3.8, enamina **A**), según los datos obtenidos la estereoselectividad de la reacción está gobernada por el ataque preferente a la cara *re* del aldehído, el cual coloca al sustituyente del aldehído en posición ecuatorial del estado Zimmerman-Traxler (esquema 3.5, b). El mismo razonamiento se puede aplicar al estado de transición de (*R*)-prolina (figura 3.9, enamina **B**) pero en este caso es el ataque a la cara *si* del aldehído el que coloca el sustituyente en una posición ecuatorial. Por tanto la estereoselectividad en ambos casos está gobernada por la conformación del estado de transición y en ninguno de los casos por la configuración de los reactivos.

Para entender la diferencias en la relación *anti/sin* observadas experimentalmente hay que fijarse en el aldehído. En el caso del “par concertado”: (*R*)-prolina/ (**S**)-ald, la cara *si* del aldehído está claramente favorecida ya que, por un lado, está favoreciendo el estado de transición y por otro tiene una conformación que favorece el ataque por esta cara (figura 3.9, [TS **R-si-3**]) en la que el grupo grande (Me) se sitúa *anti* al ataque nucleófilo, y el grupo pequeño (H) es el más cercano al ataque (4,6 Kcal/mol más estable que el resto). Además, la conformación más estable en el ataque a la cara *re* (figura 3.9, [TS **R-re-2**]), el ataque nucleófilo está estéricamente desfavorecida ya que el grupo pequeño está situado *anti* y el grande es el más cercano. Por tanto, la cara *si* es la cara favorecida para el estado de transición y esa misma cara presenta una conformación muy estable dada la configuración del centro quiral del aldehído. Ambos efectos se complementan provocando una gran diferencia de energía entre los estados

⁸⁷ Este método ha demostrado ser de gran eficacia con reacciones parecidas: Ha-Yeon Cheong, P.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* **2006**, 8, 811-814

anti y *sin*, lo que explica la alta diastereoselectividad observada experimentalmente (*anti/sin* >20:1).

El mismo razonamiento se puede aplicar al caso del “par no concertado”. La cara *re* es la favorecida por ser la que coloca el sustituyente del aldehído en posición ecuatorial, sin embargo, la conformación más favorecida coloca en el camino del nucleófilo el grupo grande (Me) (figura 3.9, [TS S-re-2]) y el pequeño (H) en *anti*, lo que hace que la adición no esté favorecida. En las otras dos conformaciones del ataque a la cara *re*, [TS S-re-1] y [TS S-re-3], el ataque está más favorecido dada la configuración del aldehído, en especial la primera, que es la que coloca el Me en *anti* al nucleófilo, pero están estericamente desfavorecidas, la primera por la repulsión entre los oxígenos del grupo metoxilo y el de la enamina, y la segunda entre el metilo del aldehído y el anillo de prolina. Además, ninguna de ellas presenta una conformación tan favorecida como [TS S-si-3] ya que, que aunque [TS S-re-1] coloca el Me en *anti* al nucleófilo presenta el grupo metoxilo en la dirección de este, sin embargo, [TS S-si-3] coloca el Me en *anti* y el grupo más cercano al nucleófilo es el H.

Si comparamos los datos experimentales (esquema 2.6, ent-8+ 5) con los obtenidos computacionalmente (Tabla 3.1) en términos de Kcal/mol, podemos decir que los datos entre la predicción mecánico cuántica y los resultados experimentales concuerdan muy bien tanto cualitativa como cuantitativamente, ya que el error computacional es de 0, 45 Kcal/mol.

Tabla 3.1 Datos computacionales y experimentales ΔH (ΔH fue calculado aplicando la distribución de Boltzman a todas las conformaciones).

| | ΔH_{298} (Kcal/mol) | ΔH_{exp} (Kcal/mol) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | anti/sin Teórico | anti/sin Experimental |
| (S)-Prolina | 1,42 | 0,95 |
| (R)-Prolina | >3 | 1,77 |

Por tanto, dados los datos computacionales obtenidos, parece que los efectos electrónicos (modelo tipo Cornforth) no son los que gobiernan el transcurso de la adición de enaminas quirales a aldehídos con un centro quiral en alfa. Los estados de transición más estables para el ataque de ambas enaminas estudiadas (**A** y **B**) prefieren la aproximación del nucleófilo por la cara que coloca el H en la dirección del ataque

nucleófilo, y dada la configuración del aldehído es la cara *si* la que coloca el grupo grande (Me) en *anti* al ataque. Por tanto, considerando la conformación del estado de transición, es la enamina procedente de la (*R*)-prolina la que presenta una mayor estereoselectividad, siendo el par (*S*)-ald/ (*R*)-prolina el concertado.

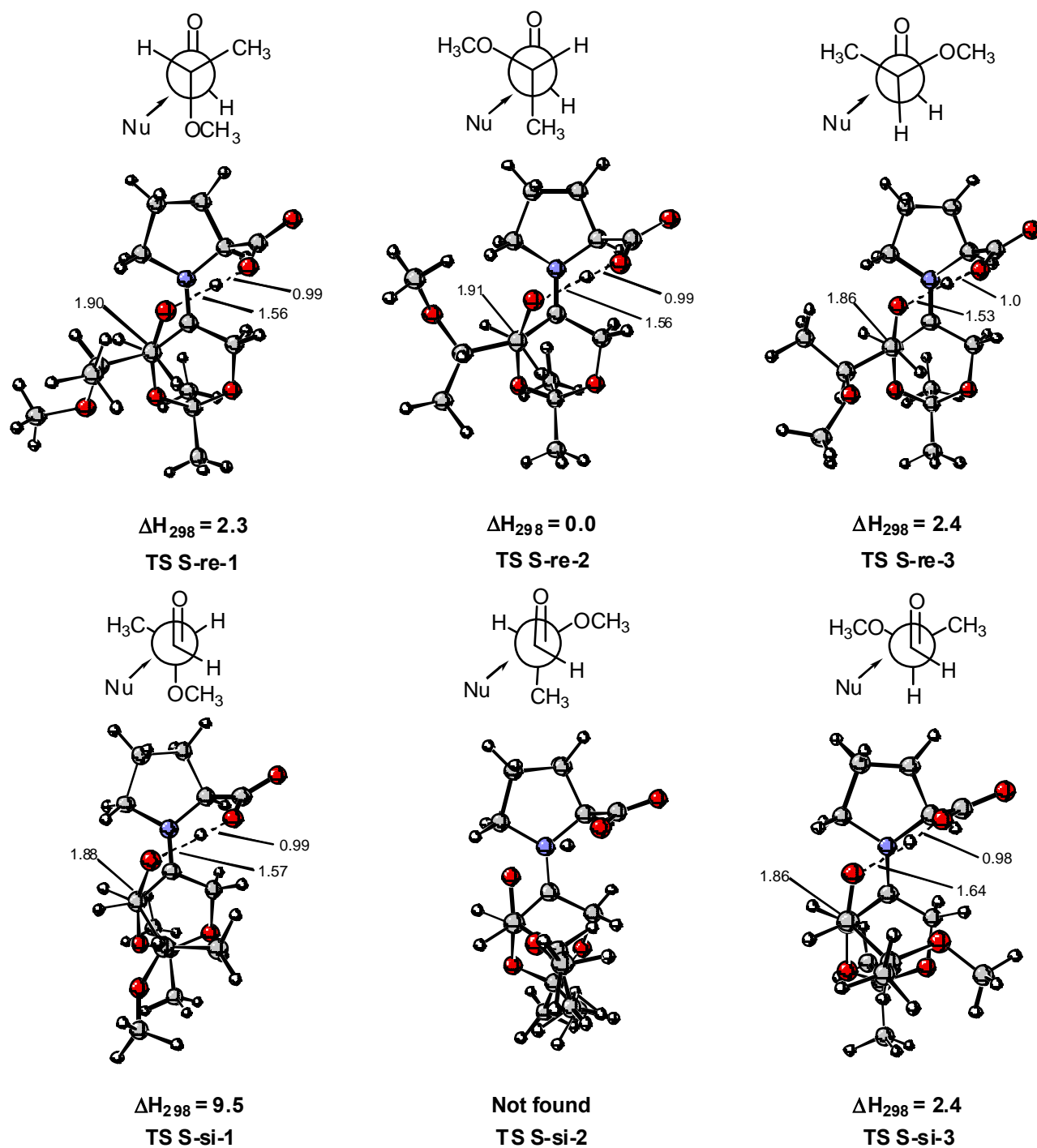


Figura 3.8. Estados de transición correspondientes al ataque de la enamina **A** ((*S*)-prolina) al aldehído **s-ald**. Primera fila: ataque a la cara *re*. Segunda fila: ataque a la cara *si*.

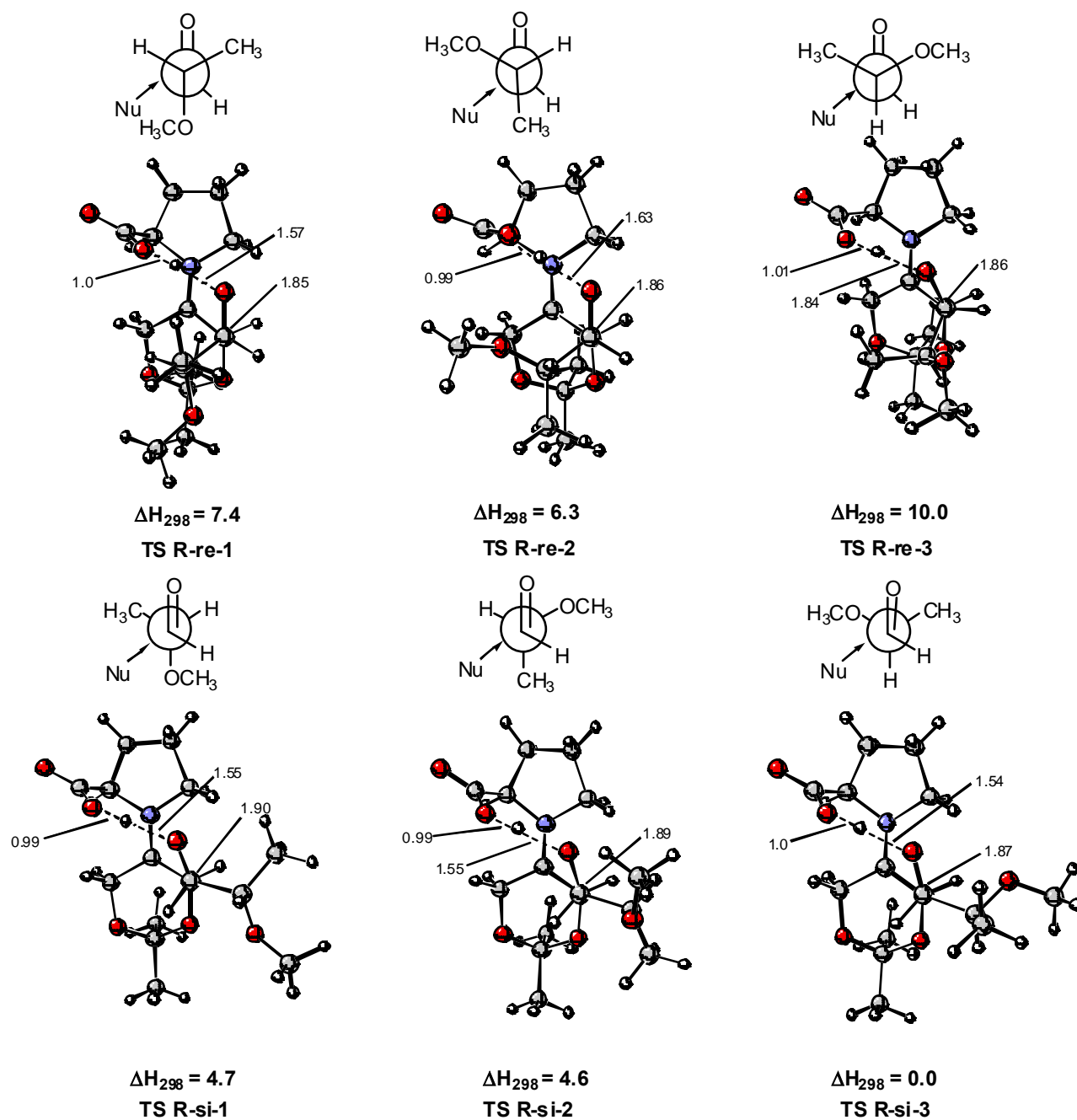
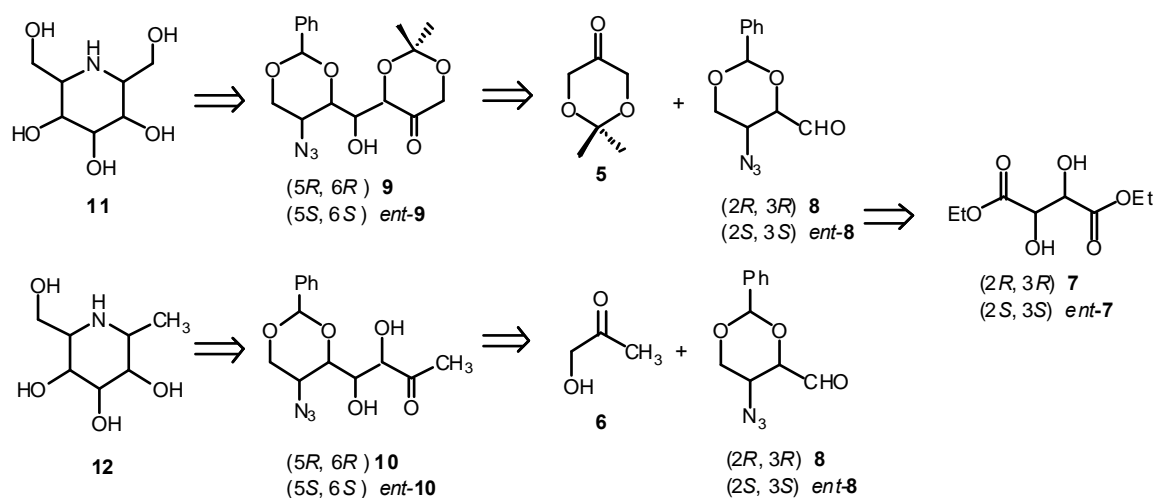


Figura 3.9. Estados de transición correspondientes al ataque de la enamina **B** ((*R*)-prolina) al aldehído **s-ald**. Primera fila: ataque a la cara *re*. Segunda fila: ataque a la cara *si*.

CAPÍTULO 4: SÍNTESIS DE AZA-AZÚCARES A PARTIR DE LOS ALDOLES 9-10

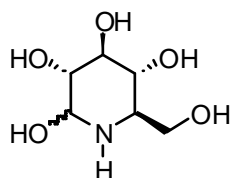
Una vez sintetizados y caracterizados los aldoles 9-10 obtenidos en el capítulo 2 según la ruta descrita en el esquema 1.4, el último paso para la obtención de los aza-azúcares, objetivo final de esta Tesis Doctoral, era la ciclación de los aldoles.



Esquema 1.4

4.1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Desde el descubrimiento de la nojirimicina (NJ, **51**)⁸⁸ en 1966 han demostrado tener un gran número de aplicaciones terapéuticas por tratarse de compuestos con un gran parecido estructural a los sustratos naturales de las enzimas glicosidasas.



Nojirimicina **51**

Los aza-azúcares se pueden clasificar en seis clases según su estructura (figura 5.1): **piperidinas polihidroxiladas**, cuyo ejemplo más representativo es la Nojirimicina (**51**) aislada de *Streptomicina*,¹ **pirrolidinas** como CYB3 (**52**) encontradas en las semillas y hojas de *Castanospermum Australe*,⁸⁹ **indolicidinas** como la Swainsonina (**53**), aislada de *Swansona Canescens* en 1979,⁹⁰ **pirrolicidinas** como Alexina (**54**), aislada de *Alexa Leiopetala*,⁹¹ **nortropanos** como Calistegines (**55**) presentes en las raíces de *Lycium chinense*⁹² y desde el año 2000, se han descubierto una nueva familia de desoxiaminoazúcares como (+)-**adenoforina** (**56**) se han descubierto en plantas.⁹³

⁸⁸ Intuye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288-292.

⁸⁹ Nash, R. J.; Bell, E. A.; Fleet, G. W.; Jones, R. H.; Williams, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *11*, 2257-2264.

⁹⁰ Colígate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *29*, 2487-2490.

⁹¹ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.

⁹² Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Tomimori, T.; Matsui, K.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *248*, 296-303.

⁹³ Ikeda, K.; Takahashi, M.; Nishida, M.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Arisawa, M.; Watson, A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 73-80.

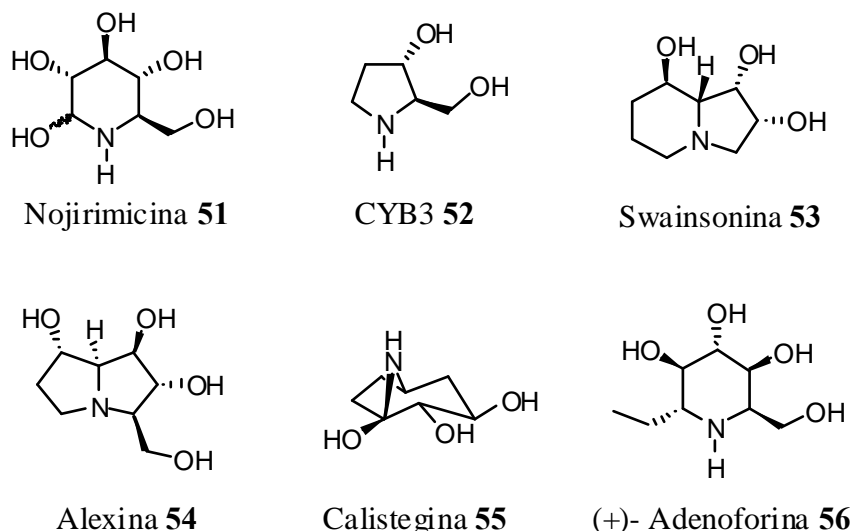


Figura 5.1

Dentro de estos 6 tipos destacan tanto por su abundancia natural⁹⁴, como por sus aplicaciones terapéuticas⁹⁵ las piperidinas polihidroxiladas derivadas de la Nojirimicina. Por tanto, no es sorprendente que dado el importante potencial terapéutico de esta clase de aza-azúcares, su síntesis y modificación haya generado un enorme interés. En los últimos cinco años se han descrito numerosas síntesis en los que se han usado como productos de partida carbohidratos,⁹⁶ aminoácidos,⁹⁷ ácidos tartáricos⁹⁸ y sales de piridinio.⁹⁹ Además,

⁹⁴(a) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* 1968, 24, 2125–2144. (b) Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Goi, H.; Kodama, Y.; Itoh, J.; Inoue, S.; Yamada, Y.; Niida, T.; Nobe, M.; Ogawa, Y.; *J. Antibiot.* 1984, 37, 1579–1586. (c) Miyake, Y.; Ebata, M.; *Agric. Biol. Chem.* 1988, 52, 661–666. (d) Paulsen, H.; Sangster, I.; Heyns, K. *Chem. Ber.* 1967, 100, 802; (e) Paulsen, H.; Todt, K. *Adv. Carbohydr. Chem.* 1968, 23, 115–232. (f) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* 2001, 56, 265–295. (g) Asano, N.; Nishida, M.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 98–101. (h) Liu, P. S. J. *Org. Chem.* 1987, 52, 4717–4721. (i) Asano, N.; Yasuda, N. K.; Kizu, H.; Kato, A.; Fan, J. Q.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* 2001, 268, 35–41. (j) Ikeda, K.; Takahashi, M.; Nishida, M.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Arisawa, M.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* 2000, 323, 73–80.

⁹⁵ Como agentes antidiabéticos ver: (a) Bollen, M.; Stalmans, W. *Eur. J. Biochem.* 1989, 181, 775–780. (b) Jacobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinhilt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Torres Candela, M. P.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 733–744. Metástasis tumoral ver: Nishimura, Y. *Curr. Top. Med. Chem.* 2003, 3, 575–595. Inhibidores de la enfermedad de Gaucher o Fabry: Butters, T. D.; van den Broeck, L. A. M. G.; Fleet, G. W. J.; Krulle, T. M.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 113–124. Agentes antivíricos, ver revisión: Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. T.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* 2003, 3, 513–523.

⁹⁶(a) Carbohidratos como proveedores de quirones quirales: Hollingsworth, R. I.; Wang, G. *Chem. Rev.* 2000, 100, 4267–4282. (b) Goujon, J.-Y.; Gueyrard, D.; Compain, P.; Martin, O. R.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 1969–1972. (c) Joly, G. J.; Peeters, K.; Mao, H.; Brossette, T.; Hoornaert, G. J.; Compennolle, F.; *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2223–2226. (d) Yokoyama, H.; Otaya, K.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Org. Lett.* 2000, 2, 2427–2429. (e) Dransfield, P. J.; Gore, P. M.; Shipman, M.; Slawin, A. M. Z. *Chem. Commun.* 2002, 150–151. (f) Joseph, C. C.; Regeling, K.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* 2002, 337, 1083–1087. (g) Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6960–6970. (h) Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Carbohydr. Res.* 2002, 337, 183–186. (i) Shilvock, J. P.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Winters, A. L.; Butters, T. D.; Dwek, R. A.;

para la síntesis de estos compuestos se han utilizado metodologías tales como la aminooxidación asimétrica,¹⁰⁰ epoxidación¹⁰¹ de Sharpless así como síntesis químico-enzimática.¹⁰²

4.1.2 OBJETIVOS

Por tanto el objetivo de este capítulo será terminar la ruta descrita en el esquema 1.4 para la obtención de aza-azúcares.

4.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 1: SÍNTESIS DE LOS AZA-AZÚCARES

En el esquema 4.1 se muestran los distintos aza-azúcares que han podido conseguirse a partir de los productos de las reacciones aldólicas entre los aldehídos derivados de D- y L-tartrato (**8** y *ent*-**8**), con dioxanona (**5**) o hidroxiacetona (**6**), en presencia de (*S*)- y (*R*)-prolina. Lógicamente se han generado productos enantiómeros de las reacciones que emplean **8** y (*S*)-prolina al emplear *ent*-**8** y (*R*)-prolina.

Winkler, D. A.; Fleet, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2747–2754. (j) O'Brien, J. L.; Tosin, M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3353–3356. (k) Shilvock, J. P.; Wheatley, J. R.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Butters, T. D.; Müller, M.; Watkin, D. J.; Winkler, D. A.; Fleet, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2735–2745. (l) Maughan, M. A. T.; Davies, I. G.; Claridge, T. D. W.; Courtney, S.; Hay, P.; Davies, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3788–3792.

⁹⁷ (a) Banba, Y.; Abe, C.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 817–819. (b) Takahata, H.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2527–2529. (c) Felpin, F.-X.; Boubekeur, K.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1497–1503. (d) Knight, J. G.; Ainge, S. W.; Harm, A. M.; Harwood, S. J.; Maughan, H. I.; Armour, D. R.; Hollinshead, D. M.; Jaxa-Chamiec, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2944–2945.

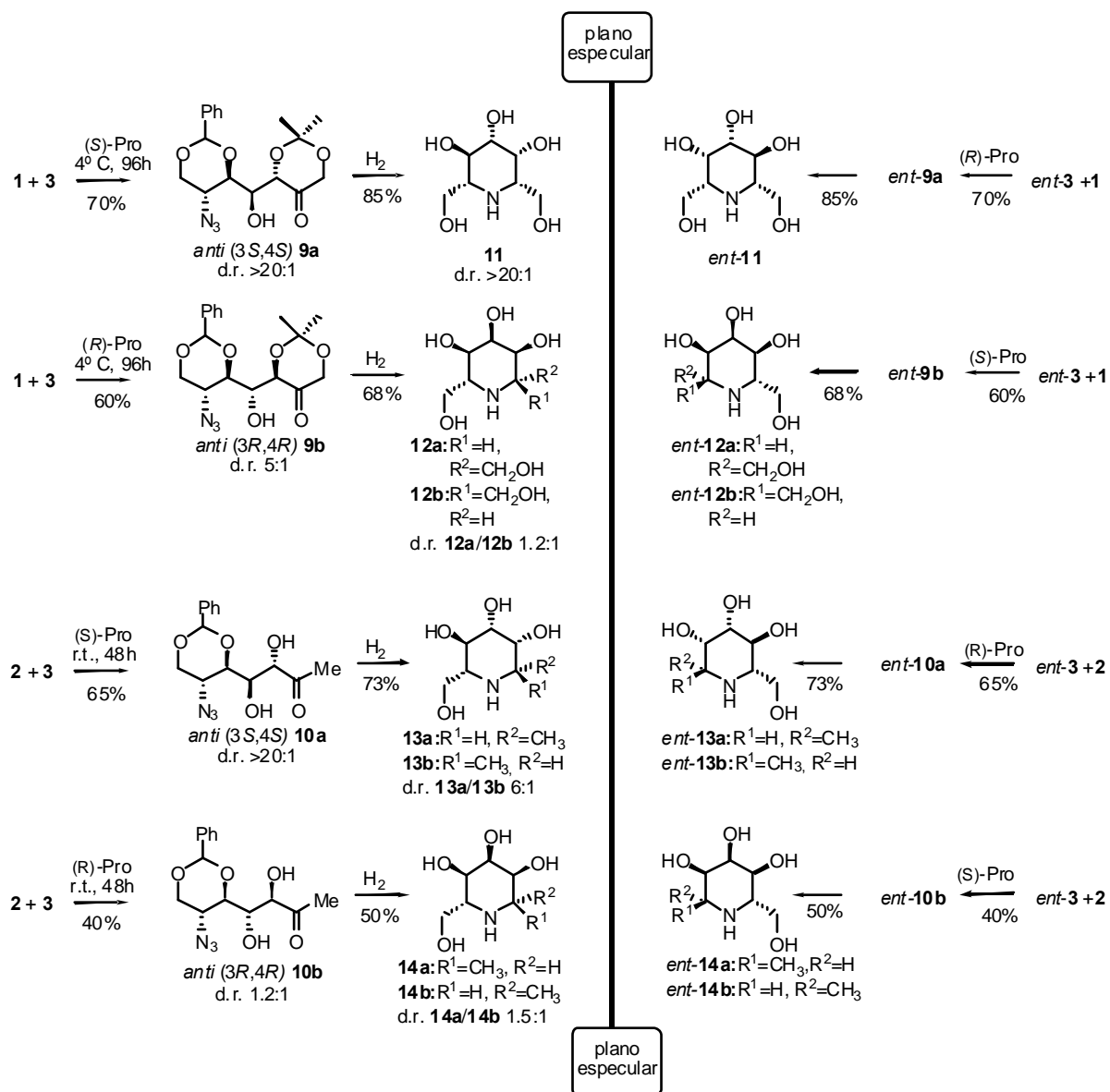
⁹⁸ (a) Tartratos en la síntesis de moléculas bioactivas: Ghosh, A. K.; Koltun, E. S.; Bilcer, G. *Synthesis* **2001**, 1281–1301. (b) Ruiz, M.; Ojea, V.; Ruanova, T. M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 795–799. (c) Kummeter, M.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3330–3334. (d) Achmatowicz, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2229–2234.

⁹⁹ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839–6841.

¹⁰⁰ (a) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 401–404. (b) Singh, O. V.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2387–2391.

¹⁰¹ Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindström, U. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1293–1299.

¹⁰² Banwell, M. G.; Ma, X.; Asano, N.; Ikeda, K.; Lambert, J. N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2035–2037.



Esquema 4.1

Para llevar a cabo esta ciclación se hidrogenaron (H₂, 45 psi) los aldoses usando Pd/C al 10% como catalizador, etanol/ácido clorhídrico 9:1 como disolvente. Bajo estas condiciones se obtuvieron los compuestos **11** y **13a** (esquema), con buen rendimiento y estereoselectividad. Sin embargo, los aldoses **9b** y **10b** dieron mezclas equimoleculares de los diastereoisómeros **12a, b** y **14a, b**, respectivamente. Los resultados obtenidos indican claramente que la estereoselectividad de la hidrogenación es totalmente dependiente de la orientación de la configuración de los centros 3 y 4 del diol del intermedio.

Dado el interés terapéutico de estos compuestos el intermedio protegido sería muy interesante a la hora de poder derivatizar selectivamente un hidroxilo determinado para poder

obtener derivados diferentemente sustituidos. Para ello, se llevó a cabo la hidrogenación en condiciones más suaves (H_2 , 10 psi) en ausencia de ácido (esquema 4.2).

En ningún caso los rendimientos fueron muy buenos, ya que el grupo protector bencilacetal es sensible a la hidrogenación. Aún así se obtuvo un 60% en el compuesto **57** y 50% en el **60**. Los ciclos derivados de **9b** y **10b** se obtuvieron en muy bajo rendimiento, 10 y 15% respectivamente. Esto puede ser debido a la posible formación de un puente de hidrógeno del hidroxilo en **4** de los compuestos **9b** y **10b**, dado la orientación sin-axial con el oxígeno del acetal en el carbono adyacente, failitando la apertura del acetal y la consiguiente desbencilación.

Este dato pudo ser confirmado cuando se hidrógeno el compuesto diacetilado **22**, proveniente de la acetilación del compuesto **10b** y en el que no sería posible formar este puente de hidrógeno. En este caso el rendimiento fue de un 80%:

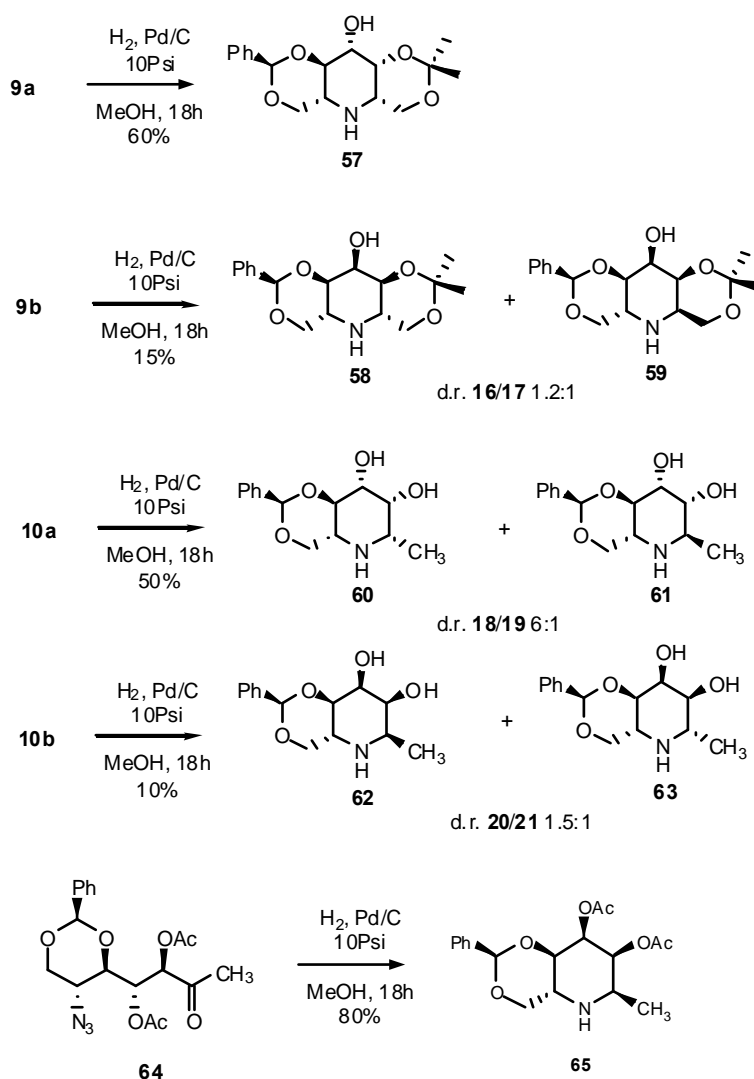


Figura 5.3

Por tanto, se ha finalizado con éxito la ruta propuesta en el esquema 3 para la síntesis de aza-azúcares derivados de la piperidina. Además se han podido obtener los intermedios ciclados protegidos, los cuales facilitarán la síntesis de derivados.

PARTE 2: CARACTERIZACIÓN DE LOS AZA-AZÚCARES OBTENIDOS

La caracterización de los aldoles finales fue sencilla dado que en los compuestos **11**, **12a** y **13a** eran conocida la configuración de todos los centros quirales excepto el creado en la ciclación.

En el caso del aza-azúcar **11** la estructura fue determinada en el intermedio **57** (figura 5.3) por experimento 2D-NOESY (señales de diagnóstico más significativas ver figura 5.3) y cálculo de constantes de acoplamiento.

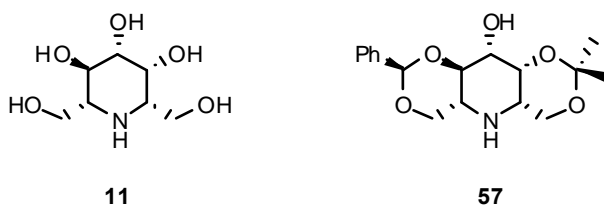


Figura 5.3

En la figura 5.4 se muestran las señales de cruce del espectro 2D-NOESY más importantes observados en el espectro **15**. La configuración del nuevo centro quiral quedó determinada por el claro NOE entre el hidrógeno de este centro (H_2) con H_6 , el cual es de configuración conocida (procede del tartrato de partida). Se confirmó la configuración de este centro (H_6) por sus constantes de acoplamiento axial-axial ($J = 8.7$ Hz) y axial-ecuatorial con H_{7ec} ($J = 5.1$ Hz) con el que tiene un NOE fuerte, lo que confirma su disposición *cis*. La ausencia de NOE entre H_5 - H_6 y su constante de acoplamiento ($J = 10.8$ Hz) sirvió para confirmar su disposición *trans*. Por último, la configuración del fenilo del acetal bencílico se determinó por el NOE existente con H_5 .

Una vez desprotegido el compuesto **15**, los espectros de 1H - y ^{13}C -RMN y $[\alpha]$ de **11** está de acuerdo con lo descrito en la bibliografía.

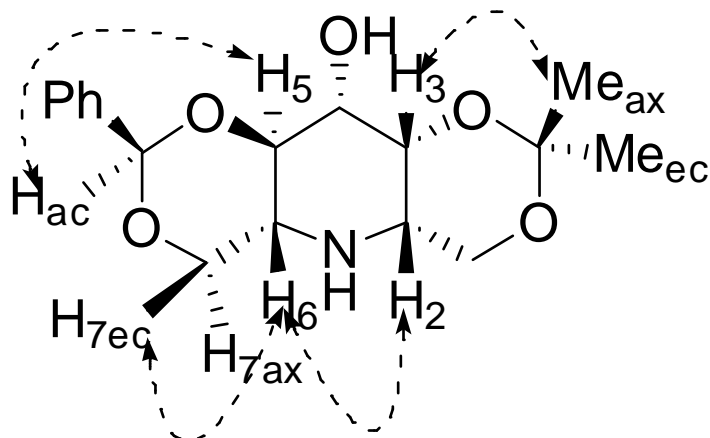
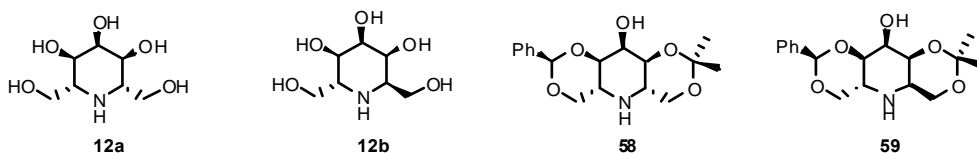
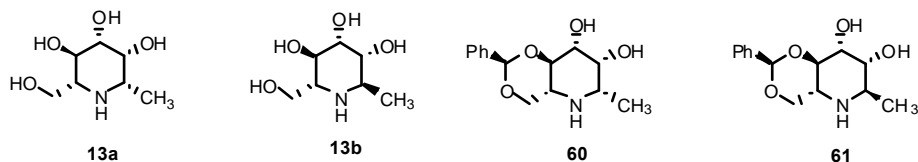


Figura 5.4

En el compuesto **12a** era conocida la configuración de todos los centros, y dada su relación prácticamente equimolecular con **12b**, se pudo deducir que el producto mayoritario (**12a**) era *meso*, ya que en ^{13}C -RMN se vieron 11 carbonos, 4 con una intensidad mayoritaria.



Para los compuestos **13a**, **13b** y sus intermedios **61** y **62** se llevó un análisis parecido al llevado a cabo con el compuesto **11** (figura 5.6).



La configuración del nuevo centro quiral quedó determinada por análisis del espectro de 2D-NOESY de **61** (figura 5.7).

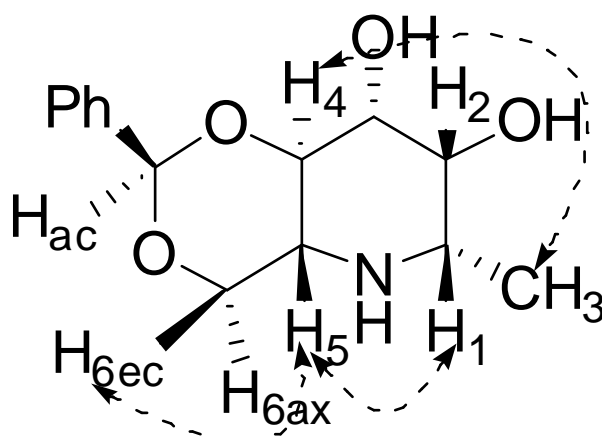
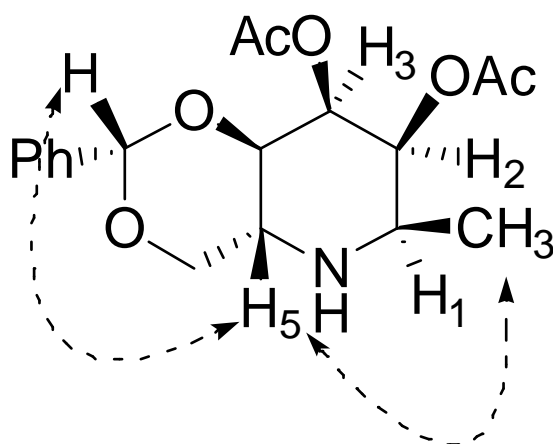


Figura 5.7

La posición del metilo en el nuevo centro quiral fue determinado por su fuerte señal de cruce en el espectro 2D-NOESY con H_4 . Se confirmó por la disposición *cis* entre H_1 y H_5 dado que se vió un NOE de intensidad media y la pequeña constante de acoplamiento de H_1 con H_2 ($J = 1.2$ Hz) correspondiente a una disposición *cis* axial-ecuatorial.

Por último, en el aza-azúcar **14** no fue posible determinar experimentalmente la configuración de los nuevos centros quirales creados durante la reacción aldólica, ya que la relación entre los diastereoisómeros *anti/sin* era prácticamente equimolecular (1.2: 1) y no era posible separarlos. Sin embargo, cuando la mezcla se acetiló, sí que fue posible purificar el mayoritario. Una vez puro se le aplicaron las condiciones típicas de hidrogenación para la obtención del intermedio, en este caso el compuesto **62**. El cual pudo ser asignada su configuración por medida de sus constantes de acoplamiento y su espectro 2D-NOESY.



Los centros conocidos (por la configuración del tartrato de partida) era C4 y C5 ($J_{H4-H5} = 10.5$ Hz), a partir del protón H_5 pudimos determinar la disposición del metilo en cis con este protón por su señal de intensidad relativa media en el espectro de NOESY. La constante de acoplamiento entre H_3-H_4 de 3.9 Hz correspondiente a una axial-ecuatorial permitió deducir la configuración de H_3 . Por último, conocida la disposición del metilo, y por tanto de H_1 , y de H_3 , se pudo deducir la configuración de H_2 dadas las constantes de acoplamiento axial-ecuatorial entre H_1-H_2 ($J = 4.8$ Hz) y H_3-H_2 ($J = 6.9$ Hz). La única conformación posible de satisfacer estos requisitos es la que se presenta en la figura.

CONCLUSIONES

- Se ha descrito una nueva ruta de síntesis de aza-azúcares de 6 miembros en la que la etapa clave es una reacción aldólica catalizada por el aminoácido prolina. La combinación de ambos enantiómeros del tartrato de partida con los de la prolina permite obtener una gran variedad de estos azúcares.
- Asimismo, se ha estudiado y optimizado la etapa clave de esta ruta, la reacción aldólica, en fase heterogénea. Con esta técnica es posible reusar el catalizador sin pérdida de eficacia y abriendo la posibilidad al uso de una gran variedad de disolventes.
- Dado que el aldehído precursor de los aldoles, que han dado lugar a los azúcares finales, contiene un centro quiral en alfa a la función carbonilo, se ha observado un caso de doble inducción asimétrica donde el “par concertado” corresponde al par aldehído/catalizador: (*S*)-aldehído/(*R*)-prolina. El origen de esta selectividad ha sido estudiado mediante técnicas de modelización molecular, concluyendo que la conformación más favorecida para el ataque nucleófilo del aldehído, es aquella que sitúa el grupo más pequeño en la dirección del ataque.
- Todos los nuevos productos han sido objeto de estudios estructurales y conformacionales con los que se ha podido deducir su configuración absoluta inequívocamente.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 5

MATERIALES Y MÉTODOS

TÉCNICAS Y APARATOS

Procedimientos cromatográficos

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por cromatografía en capa fina (t.l.c.) utilizando placas de gel de sílice tipo 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor (Merk). El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV de 254/365 nm y por revelado con molibdato amónico-Ce(SO₄)₂·H₂O, (50 g de molibdato amónico, 1 g de sulfato cérico (IV), 50 mL de H₂SO₄ concentrado y H₂O hasta 1 L), con H₂SO₄ concentrado en etanol al 5% y con permanganato en agua

En la mayoría de las reacciones la separación y purificación de los productos obtenidos se ha llevado a cabo mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con un tamaño de partícula de 230-400 mesh (Merk). Los eluyentes empleados se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen:volumen.

Cromatografía de gases

Se ha utilizado un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 Serie II y columna hp ULTRA 2 (crosslinked 5% Ph Me-silicona).

Poderes rotatorios ópticos

Los poderes rotatorios ópticos se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC, en células de cuarzo de 1 dm, utilizando luz amarilla de sodio, a la temperatura de 20 °C y en los disolventes y concentraciones (g/ 100 mL) indicados en cada caso.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

a) Espectros de ¹H-RMN

Todos los espectros de Resonancia Magnética nuclear (RMN) se han realizado en los espectrómetros Varian de los modelos Gemini-200 (200 MHz), Inova-300 (300 MHz), Inova-400 (400 MHz) y Unity-500

(500 MHz) y en Bruker-300 (300 MHz). En cada caso, junto al disolvente deuterado y la temperatura a la que se ha realizado el espectro, está indicada la frecuencia en la que se ha registrado el mismo. También se indican los desplazamientos químicos en la escala δ (ppm), la multiplicidad de las señales (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; q, quintuplete; m, multiplete), el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento $J(\text{Hz})$ y la asignación estructural

b) Espectros de ^{13}C -RMN

Todos los espectros de Resonancia Magnética nuclear (RMN) se han realizado en los espectrómetros Varian de los modelos Gemini-200 (50 MHz), Inova-300 (75 MHz) e Inova-400 (100 MHz). En cada caso se indican los desplazamientos químicos de las señales en la escala de δ (ppm) y la asignación estructural.

c) Espectros bidimensionales

Los experimentos COSY, HMQC, HMBC y NOESY se han realizado en los espectrómetros Varian de los modelos Inova-300 e Inova-400, empleando la secuencia de pulsos estándar.

Análisis elementales

Han sido realizados con un analizador Heraeus CHN-O Rapid, y se expresan en tanto por ciento.

Disolventes

Todos los disolventes anhidros se han preparado mediante técnicas habituales de secado¹⁰³ según se indica a continuación:

Tetrahidrofurano y tolueno se destilan sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón, inmediatamente antes de su utilización.

¹⁰³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. En *Purification of Laboratory Chemicals*. Ed. Pergamon Press, 2nd Edition, Nueva York: 1980.

Diclorometano y acetonitrilo se destilan sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón inmediatamente antes de su utilización.

Reactivos

Los siguientes reactivos se purificaron de acuerdo a los procedimientos indicados:

Hidroxiacetona, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, isobutiraldehído se destilaron. Dimetil sulfóxido (DMSO), benzaldehído, ciclohexaldehído se destilaron a presión reducida.

Cloruro de tosilo se recrystaliza siguiendo el procedimiento descrito:¹⁰⁴ El producto impuro se disuelve en la mínima cantidad de cloroformo y la solución se diluye con 5 volúmenes de hexano, para precipitar las impurezas. La solución se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El procedimiento se repite hasta que la adición de los 5 volúmenes de hexano no provoca ningún tipo de precipitación.

Cálculos teóricos

El análisis conformacional de los compuestos se llevó a cabo con el programa MACROMODEL¹⁰⁵ y los cálculos *ab initio* con Gaussian 03 (revisión C02).¹⁰⁶

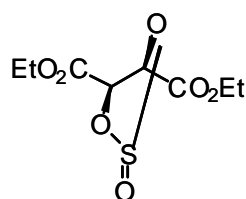
¹⁰⁴ Staab, H. A.; Wende, L. *Ann. Chem.* **1966**, 86, 694.

¹⁰⁵ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrikson, T.; Still, W. C. *J. J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 440-467.

¹⁰⁶ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

CAPÍTULO 2, PARTE I

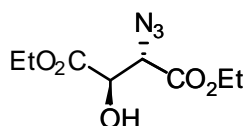
(2R,3R)-2,3-O-Sulfinil-tartrato de dietilo (15).



Sobre una disolución de *L*-tartrato de dietilo (**7**) (3 g, 14.54 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 mL) enfriada a 0°C , se añadió trietilamina destilada (4.7 mL, 30 mmol). A continuación se adicionó gota a gota cloruro de tionilo (2.12 mL, 29.08 mmol) y se dejó agitando durante 15 min a 0°C y 2 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añadió CH_2Cl_2 (20 mL) a la reacción y se lavó con brine (3x 40 mL) y agua (3x 40 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a sequedad. Se obtuvo **15** cuantitativamente en forma de sólido amarillo pálido. No se pudo purificar el producto dada su inestabilidad.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 20.2^\circ$ (c 0.82, CH_2Cl_2) {lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18.5^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2)}; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 5.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH), 5.25 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH), 4.38-4.28 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.34 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 166.5 (ester), 166.5 (ester), 79.9 (CH), 79.3 (CH), 63.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3).

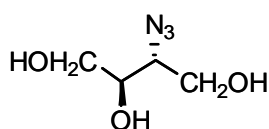
(2R,3S)-3-azido-3-desoxi-tartrato de dietilo (16).



A una disolución, enfriada a 0°C , de **15** (3.2 g, 14.54 mmol) en DMF (50 mL), se añadió NaN_3 (1.4 g, 21.81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en AcOEt (30 mL) y se lavó con NaCl saturado (3x30 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió en columna (hexano/ AcOEt 3:1). Se obtuvo **16** (2,3 g, 70%) en forma de un aceite amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 30.2$ (c 0.68, EtOH) {lit.¹¹ $[\alpha]_{\text{D}} + 32.8^\circ$ (c 1.64, EtOH)}; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 4.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.21-4.35 (m, 4H), 3.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.30-1.28 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 170.7 (ester), 166.9 (ester), 71.5 (CH), 64.3 (CH), 62.6 (CH_2), 62.2 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.9 (CH_3). EM (IE): m/z 232.6 ($\text{M}+1$).

3-Azido-3-desoxi-D-treitol (17).

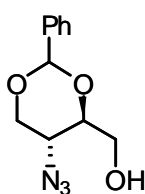


A una disolución de **16** (2.46 g, 6.36 mmol) en EtOH (21mL) enfriada a 0°C se añadió sucesivamente

NaBH₄ y LiCl. A continuación la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de este tiempo la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una disolución HCl (1M) hasta pH 4. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió (AcOEt/MeOH, 8:1). Se obtuvo **17** acompañado de sales que se usó sin adicional purificación en la siguiente reacción.

$[\alpha]_D^{25}$ - 27.1 (*c* 1, MeOH); ¹H RMN (300 MHz, D₂O, 298 K): δ 3.8–3.7 (m, 1H), 3.6–3.4 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, D₂O, 298 K): δ 70.9 (CH), 64.7 (CH), 62.5 (CH₂), 61.1 (CH₂); EM (IE): *m/z* 148.6 (M+1); Anál. Calcd para C₄H₉N₃O₃: C, 32.6; H, 6.1; N 28.5. Encontrado: C 32.5; H 6.2; N 27.2.

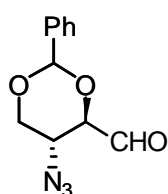
3-Azido-2,4-O-benciliden-3-desoxi-D-eritritol (18).



A una disolución de **17** (589 mg, 4.0 mmol) en MeCN anhidro (30 mL), se añadió sucesivamente el dimetilacetal del benzaldehído (1.8 g, 12 mmol) y p-TsOH (20% mol). La disolución se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 32 h. Después de este tiempo el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AcOEt (20 mL) y se lavó con NaCl saturado (3×30 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en columna (hexano/AcOEt 4:1) dando **18** (423 mg, 45%) como un aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{25}$ -28.8° (*c* 0.5, CH₂Cl₂); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.4–7.25 (m, 5H, Ar), 5.54 (s, 1H, H_{AC}), 4.46 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.0–3.6 (m, 5H), 2.35 (s, 1H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃, 298 K): δ 137.2 (Ar), 129.6 (Ar), 128.6 (Ar), 126.4 (Ar), 101.5 (Ac), 80.5 (C2), 68.9 (C4), 62.3 (C1), 52.8 (C3); EM (IE): *m/z* 236.3 (M+1); Anál. Calcd para C₁₁H₁₃N₃O₃: C, 56.1; H, 5.5; N 17.8. Encontrado: C 56.5; H 5.2; N 17.2.

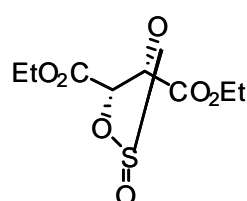
3-Azido-2,4-O-benciliden-3-desoxi-D-eritrosa (8).



A una disolución enfriada a 0°C del alcohol **18** (70 mg, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1.5 mL), se le añadió ácido tricloroisocianúrico (80 mg, 0.34 mmol) seguido de TEMPO (0.4 mg, 2.9×10⁻³). Una vez finalizada la adición la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtró sobre Celita® y el filtrado se secó con Na₂SO₄ (anh), se filtró, se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió en columna (hexano/AcOEt 4:1) dando **8** (40 mg, 60%) como un aceite pálido.

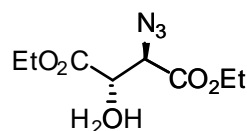
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.4^\circ$ (c 0.6, CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 9.8 (s, 1H, COH), 7.7–7.4 (m, 5H, Ar), 5.54 (s, 1H, H_{AC}), 4.72–4.60 (d, 1H), 4.6–4.39 (m, 1H), 3.9–3.8 (m, 1H,), 3.75–3.62 (m, 1H, H_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 197.5, 129.8, 128.6, 126.4, 126.3, 101.5, 81.9, 69.0, 52.7.

(2*S*,3*S*)-2,3-*O*-sulfinil-tartrato de dietilo (*ent*-15).



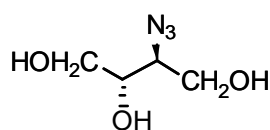
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 19.3^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2).

(2*S*,3*R*)-3-azido-3-deoxi-tartrato de dietilo (*ent*-16).



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 32.2^\circ$ (c 0.84, EtOH).

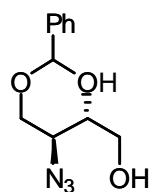
3-Azido-3-desoxi-L-eritritol (*ent*-17).



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28.2^\circ$ (c 0.34, MeOH); EM (IE): m/z 148.6

($M+1$); Anal. Calcd para $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$: C, 32.6; H, 6.1; N 28.5. Encontrado: C 32.2; H 6.6; N 28.2.

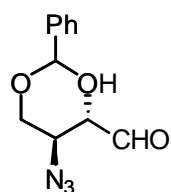
3-Azido-2,4-*O*-benciliden-3-desoxi-L-treitol (*ent*-18).



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.8^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2); EM (IE): m/z 236.3 ($M+1$);

Anal. Calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 56.1; H, 5.5; N 17.8 .
Encontrado: C 55.7; H 5.2; N 17.8.

3-Azido-2,4-*O*-benciliden-L-treosa (*ent*-8).



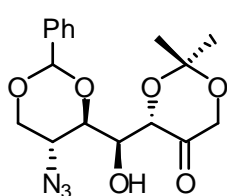
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.6^\circ$ (c 1.6, CH_2Cl_2).

Procedimiento general para la reacción aldólica catalizada por prolina entre el aldehído 8 (*ent*-8) y dioxanona (5).

A una disolución de 5 (0.26 g, 2 mmol) en DMF (0.5 mL), se le añadió el aldehído 8 (0.23 g, 1 mmol) y prolina (30% mol). La mezcla se agitó a 4 °C durante 96 h. Pasado este tiempo se añadió

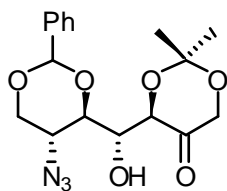
NH₄Cl (sat) (1 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 2 mL). Se juntaron las fases orgánica, se secaron con Na₂SO₄ (anh) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 4:1). Rendimientos y relación *anti/sin* se muestran en el esquema 2.6 (pag. 26, capítulo 2, parte 1).

6-Azido-5,7-O-benciliden-6-desoxi-1,3-isopropiliden-D-manno-hept-2-ulososa (9a).



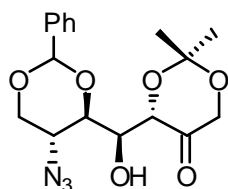
$[\alpha]_{D^{25}} -92,3^{\circ}$ (c 0.1, CH₂Cl₂); ¹H RMN (300MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ar), 5.45 (s, 1H, Ac), 4.58 (d, $J=9$ Hz, 1H, H₃), 4.45 (dd, $J=5.1, 10.8$ Hz, 1H, H_{7ec}), 4.30 (d, $J=15.7$ Hz, 1H, H_{1ec}), 4.2–4.1 (ddd, 1H, H₄), 4.1–4.0 (m, 2H, H₆, H_{1ax}), 3.83 (dd, $J=12.4$ Hz, 1H, H₅), 3.68 (dd, 1H, H_{7ax}), 3.38 (s, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, Me), 1.38 (s, 3H, Me); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃, 298 K): δ 212.6 (carbonilo), 137.3 (Ar), 129.3 (Ar), 128.5 (Ar), 126.2 (Ar), 101.7 (AC_{Ph}), 101.6 (AC_{Me}), 78.1 (C5), 70.7 (C3), 69.2 (C4), 68.2 (C7), 66.7 (C1), 52.2 (C6), 23.9 (Me), 23.6 (Me); EM (IE): m/z 364.1 (M+1); Anal. Calcd para C₁₇H₂₁N₃O₆: C, 56.1; H, 5.8; N, 11.5. Encontrado: C, 56.0; H, 6.3; N, 11.2.

6-Azido-5,7-O-benciliden-6-desoxi-1,3-isopropiliden-D-allo-hept-2-ulososa (9b).



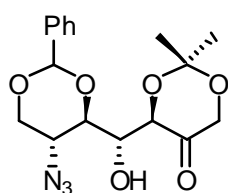
$[\alpha]_{D^{25}} +20.5^{\circ}$ (c 0.7, CH₂Cl₂); ¹H RMN (300MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.5–7.2 (m, 5H, Ar), 5.49 (s, 1H, H_{AC}), 4.58 (dd, $J=9, 3.0$ Hz, 1H, H₃), 4.38 (dd, $J=12.0, 6.2$ Hz, 1H, H_{7ec}), 4.25 (m, 1H, H₄), 4.20 (dd, $J=18, 1.2$ Hz, 1H, H_{1ec}), 4.0–3.8 (m, 3H, H_{1ax}, H₆, H₅), 3.66 (dd, $J=12.0, 1H, H_{7ax}$), 3.48 (s, 1H, OH), 1.51 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃, 298 K): δ 210.9 (carbonilo), 137.4 (Ar), 129.6 (Ar), 128.7 (Ar), 126.6 (Ar), 102.1 (AC_{Ph}), 101.1 (AC_{Me}), 80.6 (C5), 73.2 (C3), 71.4 (C4), 69.7 (C7), 66.9 (C1), 54.9 (C6), 24.3 (Me), 24.0 (Me); EM (IE): m/z 364.1 (M+1); Anal. Calcd para C₁₇H₂₁N₃O₆: C, 56.1; H, 5.8; N, 11.5. Encontrado: C, 56.1; H, 5.4; N, 11.2.

6-Azido-5,7-O-benciliden-6-desoxi-1,3-isopropiliden-L-gulo-hept-2-ulososa (ent-9a).



$[\alpha]_{D^{25}} +89.3^{\circ}$ (c 0.6, CH₂Cl₂); EM (IE): m/z 364.1 (M+1); Anal. Calcd para C₁₇H₂₁N₃O₆: C, 56.1; H, 5.8; N, 11.5. Encontrado: C, 56.3; H, 6.3; N, 11.8.

6-Azido-5,7-O-benciliden-6-desoxi-1,3-isopropiliden-L-talo-hept-2-ulososa (ent-9b).

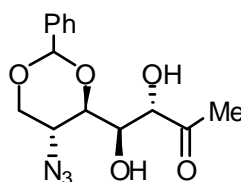


$[\alpha]_D^{25} -23.2^\circ$ (c 0.3, CH_2Cl_2); EM (IE): m/z 364.1 (M+1); Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 56.1; H, 5.8; N, 11.5. Encontrado: C, 55.9; H, 5.8; N, 11.8.

Procedimiento general para la reacción aldólica catalizada por prolina entre el aldehído 8 (ent-8) y hidroxiacetona (6).

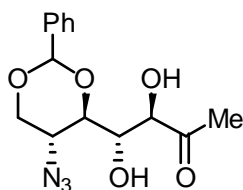
A una disolución de 6 (2.2 g, 30 mmol) en DMF (0.5 mL), se le añadió el aldehído 8 (0.23 g, 1 mmol) y prolina (30% mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Pasado este tiempo se añadió NH_4Cl (sat) (1 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 2 mL). Se juntaron las fases orgánica, se secaron con Na_2SO_4 (anh) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 3:1). Rendimientos y relación *anti/sin* se muestran en el esquema 2.6 (pag. 26, capítulo 2, parte 1).

6-Azido-5,7-O-benciliden-1,6-didesoxi-D-manno-hept-2-ulose (10a).



$[\alpha]_D^{25} +4.5^\circ$ (c 0.14, CH_2Cl_2); ^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ar), 5.59 (s, 1H, Ac), 4.50 (dd, $J=12.9$, 6.6, 1H, H_4), 4.26 (d, $J=12.9$, 1H, H_3), 4.0-3.7 (m, 4H, $\text{H}_{7\text{ec}}$, $\text{H}_{7\text{ax}}$, H_5 , H_6), 2.40 (s, 3H, Me); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 210.2 (carbonilo), 137.1 (Ar), 129.8 (Ar), 128.8 (Ar), 126.4 (Ar), 101.4 (Ac), 78.7 (C3), 76.4 (C5), 70.8 (C4), 69.3 (C7), 52.6 (C6), 29.7 (Me); EM (IE): m/z 330.1 (M+23); Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 54.7; H, 5.5; N, 13.6. Encontrado: C, 55.0; H, 5.2; N, 13.5.

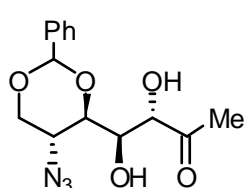
6-Azido-5,7-O-benciliden-1,6-didesoxi-D-allo-hept-2-ulososa. (10b).



^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.6-7.4 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 4.50-3.4 (m, 6H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 208.6, 136.7, 129.6, 128.6, 126.2, 101.4, 79.5, 77.7, 71.0, 69.1, 53.1, 26.7; EM (IE): m/z 308.1 (M+1); Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C,

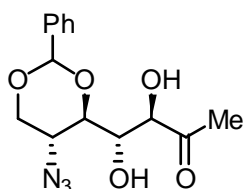
54.7; H, 5.5; N, 13.6. Encontrado: C, 54.1; H, 5.4; N, 13.6.

6-Azido-5,7-O-benciliden-1,6-didesoxi-L-gulo-hept-2-ulosa (ent-10a).



$[\alpha]_{D^{25}} -5.1^{\circ}$ (c 1.3, CH_2Cl_2); EM (IE): m/z 330.1 ($M+23$); Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 54.7; H, 5.5; N, 13.6. Encontrado: C, 54.2; H, 5.5; N, 13.2.

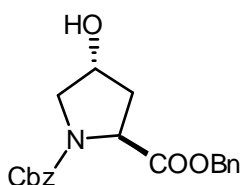
6-Azido-5,7-O-benciliden-1,6-dideoxy-D-talo-hept-2-ulosa (ent-10b).



EM (IE): m/z 308.1 ($M+1$); Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 54.7; H, 5.5; N, 13.6. Encontrado: C, 54.8; H, 5.7; N, 13.8.

CAPÍTULO 2, PARTE II

(2S,4R)-1,2-Dibenciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina (24).

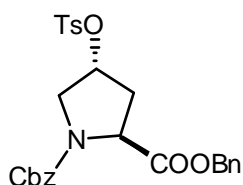


Sobre una disolución de (2S,4R)-1-Benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolina (23) (4 g, 15 mmol) en THF (22 mL) y trietilamina (2.1 mL, 15 mmol) a 0 °C, se añadió lentamente, bajo agitación magnética, cloroformiato de etilo (1.43 mL, 15 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y a continuación, se adicionó alcohol bencílico (2.5 mL, 20 mmol). Terminada la adición se mantuvo la agitación durante 24 h a reflujo. Tras este tiempo el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y las aguas de lavado se unieron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se lavó sucesivamente con agua (3 × 40 mL), bicarbonato sódico (3 × 40 mL) y cloruro sódico (3 × 40 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó en columna cromatográfica (hexano/ AcOEt 2:1), obteniéndose (24) (3,9 g, 70%) como un aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_{D^{25}} +60^{\circ}$ (c 2, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 353 K): δ 7.42–7.18 (m, 10H, Ph), 5.32–4.98 (m, 4H, 2 × CH_2Ph), 4.60–4.48 (m, 2H, $\text{H}_2\text{--H}_4$), 3.72–3.45 (m, 2H, H_2 , $\text{CH}_2\text{--}5$), 2.4–2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{--}3$); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO, 353 K): δ 173.7 (éster), 152.5 (carbamato), 136.2 (Ph), 135.7 (Ph), 135.4 (Ph), 135.0 (Ph), 134.7 (Ph), 134.4 (Ph), 128.5

(Ph), 128.0 (Ph), 65.6, 60.4, 59.2, 58.9, 52.5, 35.2; EM (IE): m/z 356.3 (M+1), 378.3 (M+23); Anal. Calcd para $C_{20}H_{21}NO_5$: C 67.5, H 5.9, N 3.9. Encontrado: C 67.9, H 6.2, N 4.2.

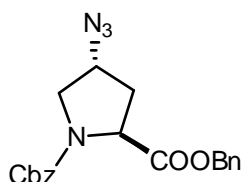
(2S,4R)-1,2-Dibenciloxicarbonil-4-(p-toluensufonilo)pirrolidina (25).



A una disolución enfriada a 0 °C de **24** (3.9 g, 10.9 mmol) en piridina seca (10 mL), se le añadió lentamente cloruro de p-toluensulfónico (2.58 g, 13.6 mmol). La disolución se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 48 h. Terminada la reacción, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó en columna cromatográfica (Hex/AcOEt 4:1), obteniéndose **25** (4.46 g, 80%) como un aceite amarillo oscuro.

$[\alpha]_D^{25}$ -25.3 (c 1, EtOH). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 7.83-7.69 (m, 4H, Ph_{Ts}), 7.4-7.2 (m, 10H, Ph), 5.22-5.0 (m, 5H, $2CH_2Ph$, H-4), 4.56-4.48 (m, 1H, H-2), 3.79-3.64 (m, 2H, CH_2-5), 2.65-2.50 (m, 1H, CH_B-CH_A-3), 2.48 (s, 3H, CH_3Ph_{Ts}), 2.3 (m, 1H, CH_B-CH_A-3); EM (IE): m/z 510.3 (M+1), 532.3 (M+23); Anal. Calcd para $C_{27}H_{27}NO_7S$: C 63.6, H 5.3, N 2.7, S 6.2. Encontrado: C 63.2, H 5.6, N 2.6, S 6.8.

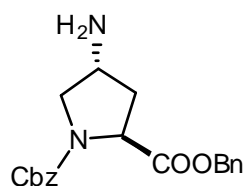
(2S,4S)-4-Azido-1,2-dibenciloxicarbonilpirrolidina (26).



Sobre una disolución de **25** (4.46 g, 8.8 mmol) en DMF:agua (40:6 mL) se añadió NaN_3 (1.14 g). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 48 h. Terminada la reacción se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en éter etílico (20 mL) y se lavó con NaCl saturado (3x30 mL); la fase etérea se secó (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió (hexano/AcOEt 1:1) obteniéndose **26** (3.34, 80%) en forma de aceite blanquecino.

$[\alpha]_D^{25}$ -33.5 (c 1, EtOH). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 353 K): δ 7.47-7.32 (m, 5H, Ph), 5.30-4.98 (m, 4H, $2CH_2Ph$), 4.49-4.32 (m, 1H, H-4), 4.16-3.99 (m, 1H, H-2), 3.74-3.60 (m, 1H, CH_B-CH_A-5), 3.53-3.39 (m, 1H, CH_B-CH_A-5), 2.49-2.30 (m, 1H, CH_B-CH_A-3), 2.18-2.12 (m, 1H, CH_B-CH_A-3); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO, , 353 K): δ 171.0, 154.2, 136.2, 135.4, 135.4, 135.0, 135.4, 134.7, 128.5, 128.0, 67.2, 67.1, 59.2, 58.0, 52.3, 35.5; EM (IE): m/z 381.2 (M+1), 403.3 (M+23); Anal. Calcd para $C_{20}H_{20}N_4O_4$: C 63.1, H 5.3, N 15.2. Encontrado: C 63.0, H 5.3, N 15.4.

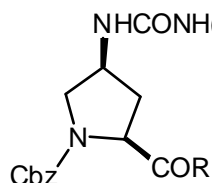
(2S,4S)-4-amino-1,2-dibenciloxicarbonilpirrolidina (27).



Sobre una disolución de **26** (2.46 g, 6.36 mmol) en AcOEt (21 mL) se añadió Pd/C (5%) (90 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en atmósfera de hidrógeno. Una vez terminada la reacción se filtró el Pd y se lavó con AcOEt. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se purificó en columna cromatográfica (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Se obtuvo **27** (2.32 g, 89%) en forma de aceite amarillo.

[α]_D²⁵ +8.87 (*c* 1, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 353 K): δ 7.33–7.15 (m, 10H, Ph), 5.20–4.93 (m, 4H, 2CH₂Ph), 4.40–4.327 (m, 1H, H-4), 3.73–3.63 (m, 1H, H-2), 3.52–3.25 (m, 1H, CH_B–CH_A-5), 3.30–3.22 (m, 1H, CH_B–CH_A-5), 2.44–2.34 (m, 1H, CH_B–CH_A-3), 1.83–1.74 (m, 1H, CH_B–CH_A-3); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO, 353 K): δ 173.1, 155.12, 136.6, 135.63, 128.80, 128.66, 128.40, 128.26, 128.21, 128.06, 67.34, 67.13, 58.38, 55.84, 50.46, 35.5. EM (IE): *m/z* 355.2 (M+1), 377.2 (M+23); Anal. Calcd para C₂₀H₂₀N₂O₄: C 67.7, H 6.2, N 7.9. Encontrado: C 67.7, H 6.5, N 8.2.

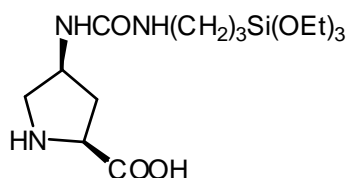
(2S, 4S)-1,2-Dibenciloxicarbonil-4-(3-trietoxisililpropilaminocarbonilamino)pirrolidina (28).



A una disolución de **27** (2.20 g, 6.21 mmol), en CH₂Cl₂ anhidro (32 mL) se le añadió trietoxisililpropilisocianato (1.53 g, 6.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte de Argon. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose **28** (3.69 g, 100%).

[α]_D²⁵ -16.5 (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 353 K): δ 7.29–7.22 (m, 10H, Ph), 5.23–4.87 (m, 4H, 2xCH₂Ph), 4.47–4.31 (m, 1H, H-4), 4.09–4.02 (m, 1H, H-2), 3.8 (dt, 6H, CH₃CH₂OSi), 3.6–3.5 (m, 2H, CH₂-5), 3.1 (m, 2H, CH₂NHCONH), 2.4–1.9 (m, 2H, CH₂-3), 1.5 (m, 2H, CH₂CH₂NHCONH), 1.2 (t, 9H, CH₃CH₂OSi); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO, 353 K): δ 174.0, 157.3, 136.0, 129.2, 128.1, 127.4, 127.1, 67.0, 58.3, 57.9, 54.2, 49.4, 44.7, 37.2, 23.4, 18.3, 8. EM (IE): *m/z* 624.5 (M+23). Anal. Calcd para C₃₀H₄₃N₃O₈Si: C 59.8, H 7.2, N 6.9. Encontrado: C 59.5, H 7.3, N 7.0.

(2S, 4S)-2-carboxi-4-(3-trietoxisililpropilaminocarbonilamino)pirrolidina (29).



A una disolución de **28** (1.4 g, 3.0 mmol) y ciclohexeno (0.54 mL, 17.3 mmol) en etanol (30 mL), se le añadió Pd/C (10%) (850 mg). Se calentó a reflujo durante 15 minutos. A continuación se enfrió y se filtró el paladio. El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose **29** como un sólido marrón. Este fue usado sin purificar debido a su poca estabilidad.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 4.79–4.36 (m, 1H), 3.99–3.71 (m, 1H), 3.76–3.57 (dt, 6H), 3.42–3.28 (m, 2H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.52–2.11 (m, 2H), 1.49–1.33 (m, 2H), 1.13(t, 9H), 0.64–0.50 (m, 2H); EM (IE): m/z 378.3 (M+1), 406.2(M+2x-23-18).

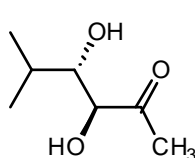
Procedimiento general para el anclaje al material mesoporoso.

A una disolución del derivado de prolina (**27**) (100 mg) en tolueno (10 mL) se le añadió el sólido inorgánico (1 g) en una mezcla de tolueno/agua 20 mL/ 20 μL). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 h. Pasado este tiempo el sólido se filtró y lavó con tolueno abundantemente. El sólido blanco se secó a vacío.

Procedimiento general para la reacción aldólica catalizada por MCM41-Pro, usando hidroxiacetona (6).

A una disolución de hidroxiacetona (**6**) (1 mL, 14 mmol) en el disolvente elegido (1.6 mL), se le añadió el correspondiente aldehído (0.5 mmol) seguido por el catalizador (200 mg (carga: 0.5mmol/g). La mezcla se agitó 24–72 horas a 90°C¹⁰⁷. Se añadieron 3 mL de AcOEt y se centrifugó la mezcla. Se decantó el sobrenadante. Se evaporó a presión reducida el disolvente y se diluyó en 4 mL de AcOEt. Se lavó con disolución saturada de cloruro amónico (3x5 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó. Posterior purificación en columna cromatográfica (mezclas hexano/AcOEt) fue necesaria en todos los casos.

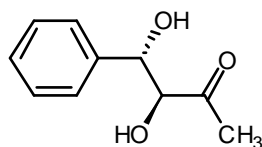
3,4-Dihidroxi-5-metilhexan-2-ona (**21**).



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 4.23 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.02, 0.98 (d, $J=4.8$, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 201.9, 78.9, 78.1, 30.0, 27.8, 19.6, 17.3; EM (IE): m/z 147.2 (M+1).

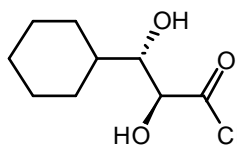
3,4-dihidroxi-4-phenilbutan-2-ona (**22**).

¹⁰⁷ En los casos que el punto de ebullición del aldehído lo permita.



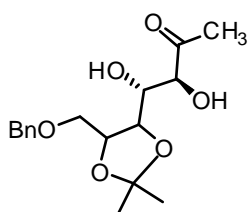
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (isómero mayoritario) 7.4-7.2 (m, 5H, Ph), 5.01 (d, 1H, $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 4.5$, H-4), 4.47 (d, 1H, H-3), 1.96 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (isómero mayoritario) 209.1, 139.4, 128.6, 128.2, 126.5, 81.48, 75.1, 27.9. EM (IE): m/z 203.0 (M+23).

4-ciclohexil-3,4-dihidroxibutan-2-ona (33).



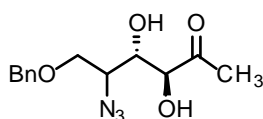
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 4.16 (d, $J=13.5$, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.9-0.8 (m, 11H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 209.9, 78.3, 77.5, 39.7, 29.7, 27.6, 27.4, 26.2, 26.1, 25.8; EM (IE): m/z 209.2 (M+23).

4-(5-((benciloxi)methyl)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,4-dihidroxibutan-2-ona (34).



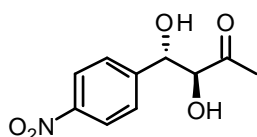
^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (isómero mayoritario) 7.4-7.2 (m, 5H, pH), 4.57 (s, 2H, CH_2Bn), 4.3-4.1 (m, 3H, H-3, H-5, H-6), 3.8-3.5 (m, 3H, H-4, H-7), 2.31 (s, 3H, CH_3), 1.44 y 1.41 (s, 6H, Ip); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (isómero mayoritario) 209.7, 137.7, 128.5, 127.9, 127.8, 110.0, 78.4, 78.3, 75.7, 73.7, 70.3, 70.2, 27.8, 27.2 (2 carbonos), 26.9; EM (IE): m/z 347.0 (M+23), 325.2 (M+1).

4-azido-6-(benciloxi)-3,4-dihidroxihexan-2-ona (35).



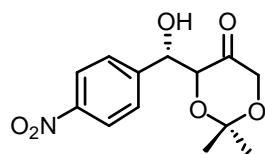
^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (isómero mayoritario) 7.4-7.2 (m, 5H, Ph), 4.57 (s, 2H, OCH_2), 4.3-4.1 (m, 2H, H-3, H-4), 3.8-3.6 (m, 2H, CH_2), 3.7 (s, 1H, H-5), 2.19 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (isómero mayoritario) 207.5, 136.64, 128.2, 128.0, 127.8, 77.1, 75.3, 73.1, 67.6, 57.2, 28.1; ME (IE): 302.0 (M+23), 280.2 (M+1).

(39)



^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHOH), 4.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H,), 2.01 (s, 3H, Me); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 212.1, 150.8, 149.2, 129.7, 124.4, 82.3, 75.8, 28.1; ME (IE): 227.0 (M+2); Anal. Calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 53.3; H, 4.9; N, 6.22. Encontrado: C, 52.84; H, 4.14; N, 6.43.

(40)



^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, CHOH), 4.13–4.50 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 1.39 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 210.6, 146.5, 138.3, 127.9, 123.2, 101.4, 75.8, 71.7, 66.6, 23.4, 23.3; EM (IE): m/z 585.3 ($2\text{M}+23$); Anal. Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 55.5; H, 5.4; N, 4.98. Encontrado: C, 55.3; H, 5.2; N, 5.1.

CAPÍTULO 2, PARTE III

Procedimiento general para la preparación de los diésteres de MPA y 9-AMA.

A una disolución del diol (0.07 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL), se le añadió EDC (0.21 mmol), MPA (ó 9-AMA) (0.21mmol) y DMAP (0.07 mmol). Se dejó reaccionar entre 4-8 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añadió CH_2Cl_2 (2 mL) y se lavó con HCl (1 M), NaHCO_3 (sat) y agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Bis-(R)-MPA ester de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-5-metilhexan-2-ona [(R,R)-MPA-41].

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.6–7.2 (m, 10H, Ar), 5.12 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, H_3), 5.0 (dd, 1H, $J=5.4$ Hz, H_4), 4.85 (s, 1H, H-MPA), 4.58 (s, 1H, H-MPA), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.0 (s, 3H, CH_3), 1.6–1.4 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.53 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 0.41 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3).

^1H RMN (500.13 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.3–7.2 (m, 10H, Ar), 4.85 (d, 1H, $J=4.3$ Hz, H_3), 4.79 (dd, 1H, $J=6.0, 12$ Hz, H_4), 4.77 (s, 1H, H-MPA), 4.50 (s, 1H, H-MPA), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.5–1.4 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.40 (d, 3H, $J=6.0$ Hz, CH_3), 0.23 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3).

Bis-(S)-MPA ester de (3S, 4S)-3,4-dihidroxi-5-metilhexan-2-ona [(S,S)-MPA-41].

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.6–7.2 (m, 10H, Ar), 5.13 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H_3), 5.01 (dd, 1H, $J = 2.4, 9$ Hz, H_4), 4.73 (s, 1H, H-MPA), 4.62 (s, 1H, H-MPA), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3), 2.1–2.0 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3).

^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.4–7.1 (m, 10H, Ar), 4.96–4.93 (m, 2H, $J = 3.0$ Hz, H_3 , H_4), 4.71 (s, 1H, H-MPA), 4.48 (s, 1H, H-MPA), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.0–1.9 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (s, 3H, CH_3), 1.02 (d, 3H, CH_3), 0.85 (d, 3H, CH_3).

Bis-(R)-MPA ester de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona ((R,R)-MPA-42).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.4–7.0 (m, 15H, Ar), 6.03 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H_4), 5.33 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H_3), 4.72 (s, 1H, H-MPA), 4.59 (s, 1H, H-MPA), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3).

^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.3–6.9 (m, 15H, Ar), 6.0 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_4), 5.12 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H_3), 4.70 (s, 1H, H-MPA), 4.49 (s, 1H, H-MPA), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 1.94 (s, 3H, CH_3).

Bis-(S)-MPA ester de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-fenilbutan-2-ona ((S,S)-MPA-42).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.6–7.0 (m, 15H, Ar), 6.12 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H_4), 5.29 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H_3), 4.82 (s, 1H, H-MPA), 4.62 (s, 1H, H-MPA), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3).

^1H NMR (500.13 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.5–7.0 (m, 15H, Ar), 5.89 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H_4), 5.05 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H_3), 4.66 (s, 1H, H-MPA), 4.50 (s, 1H, H-MPA), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3).

Bis-(R)-MPA ester de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-ciclohexilbutan-2-ona ((S,S)-MPA-43).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.4–7.2 (m, 10H, Ar), 5.14 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H_3), 5.29 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, H_4), 4.83 (s, 1H, H-MPA),

4.57 (s, 1H, H-MPA), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.4-0.4 (m, 11H).

¹H NMR (500.13 MHz, CD₂Cl₂:CS₂, 213 K): δ 7.4-7.2 (m, 10H, Ar), 4.84 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, H₃), 4.62 (dd, 1H, *J*= 5.6 Hz, H₄), 4.70 (s, 1H, H-MPA), 4.52 (s, 1H, H-MPA), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 2.0 (s, 3H, CH₃), 1.4-0.0 (m, 11H).

Bis-(S)-MPA ester de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-ciclohexilbutan-2-ona ((S,S)-MPA-43).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.4-7.2 (m, 10H, Ar), 5.18 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, H₃), 5.10 (dd, 1H, *J*= 2.3 Hz, H₄), 4.70 (s, 1H, H-MPA), 4.59 (s, 1H, H-MPA), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.8-0.8 (m, 11H).

¹H NMR (500.13 MHz, CD₂Cl₂:CS₂, 213 K): δ 7.4-7.2 (m, 10H, Ar), 4.9 (d, 1H, H₄), 4.8 (dd, 1H, H₃), 4.70 (s, 1H, H-MPA), 4.42 (s, 1H, H-MPA), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.8-0.8 (m, 11H).

Bis-(R)-MPA ester de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona ((R,R)-MPA-44).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.6-7.0 (m, 14H, Ar), 6.14 (d, 1H, *J*= 5.4 Hz, H₄), 5.48 (d, 1H, *J*= 5.4 Hz, H₃), 4.78 (s, 1H, H-MPA), 4.70 (s, 1H, H-MPA), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃).

¹H NMR (500.13 MHz, CD₂Cl₂:CS₂, 213 K): δ 7.8-7.1 (m, 14H, Ar), 6.03 (d, 1H, *J*= 4.3 Hz, H₄), 5.52 (d, 1H, *J*= 4.3 Hz, H₃), 4.73 (s, 1H, H-MPA), 4.59 (s, 1H, H-MPA), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 1.93 (s, 3H, CH₃).

Bis-(S)-MPA ester de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona ((R,R)-MPA-44).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.6-7.0 (m, 14H, Ar), 6.20 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, H₄), 5.32 (d, 1H, *J*= 4.4 Hz, H₃), 4.79 (s, 1H, H-MPA), 4.66 (s, 1H, H-MPA), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃).

^1H NMR (500.13 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.6–7.0 (m, 14H, Ar), 6.10 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H_4), 5.10 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H_3), 4.77 (s, 1H, H-MPA), 4.58 (s, 1H, H-MPA), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3).

Bis-(R)-MPA ester de 6-Azido-5,7-O-benciliden-1,6-didesoxi-L-gulo-hept-2-ulosa ((R,R)-MPA-45).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.4–7.1 (m, 15H, Ar), 5.30 (dd, 1H, $J = 1.5, 9.6$ Hz, H_4), 5.10 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H_3), 4.87 (s, 1H, H-MPA), 4.75 (s, 1H, H-MPA), 3.88 (dd, 1H, $J = 5.1, 10.8$, H_7), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.10 (dd, 1H, H_7), 2.82 (dd, 1H, H_5), 2.20 (m, 1H, H_6), 2.15 (s, 3H, CH_3).

^1H RMN (500.13 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.3–6.9 (m, 15H), 5.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H, H-MPA), 4.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H, H-MPA), 3.80 (s, 1H), 3.70–3.72 (m, 1H), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.77–1.83 (m, 1H, H_6).

Bis-(S)-MPA ester de 6-Azido-5,7-O-benciliden-1,6-didesoxi-L-gulo-hept-2-ulosa ((S,S)-MPA-45).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.4–7.1 (m, 15H, Ar), 5.59 (dd, 1H, $J = 3.0, 6.9$ Hz, H_4), 5.31 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H_3), 4.79 (s, 1H, H-MPA), 4.73 (s, 1H, H-MPA), 4.26 (dd, 1H, $J = 5.4, 11.1$, H_7), 3.60 (dd, 1H, H_7), 3.52 (dd, 1H, H_5), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.10 (dd, 1H, H_7), 1.513.10 (dd, 1H, H_7), 2.82 (dd, 1H, H_5) (s, 3H, CH_3), 0.9–0.8 (m, 1H, H_6).

^1H RMN (500.13 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CS}_2$, 213 K): δ 7.0–7.4 (m, 15H), 5.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.2–4.2 (m, 1H), 3.3–3.4 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.1–3.1 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

CAPÍTULO 3

TS S-re-1

```

Item                Value      Threshold  Converged?
Maximum Force       0.000025    0.000450   YES
RMS      Force      0.000004    0.000300   YES
Maximum Displacement 0.000696    0.001800   YES
RMS      Displacement 0.000157    0.001200   YES
Predicted change in Energy=-4.076334D-09
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

```

```

-----
!      Optimized Parameters      !
! (Angstroms and Degrees)      !
-----

```

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 2.111403 | 1.659950 | -1.206911 |
| 2 | 6 | 0 | 1.947278 | 1.169146 | 1.176876 |
| 3 | 6 | 0 | 3.410950 | 1.168380 | 0.760050 |
| 4 | 6 | 0 | 3.415886 | 2.045597 | -0.489840 |
| 5 | 6 | 0 | -0.268550 | -2.084885 | 1.948742 |
| 6 | 6 | 0 | 0.240626 | -3.525869 | 1.945723 |
| 7 | 6 | 0 | -0.040247 | -1.482557 | 0.559536 |
| 8 | 8 | 0 | 1.174722 | -1.443191 | 0.191128 |
| 9 | 6 | 0 | -0.050511 | 0.989487 | -0.243590 |
| 10 | 6 | 0 | -0.800175 | 0.303716 | 0.743671 |
| 11 | 6 | 0 | -0.747034 | 1.243944 | -1.559564 |
| 12 | 6 | 0 | -2.814384 | 0.567555 | -0.604554 |
| 13 | 8 | 0 | -2.089582 | 1.521134 | -1.337151 |
| 14 | 8 | 0 | -2.183853 | 0.314921 | 0.618169 |
| 15 | 6 | 0 | -3.020220 | -0.712945 | -1.409870 |
| 16 | 6 | 0 | -4.139847 | 1.223288 | -0.265634 |
| 17 | 6 | 0 | 2.359190 | 0.602538 | -2.297453 |
| 18 | 8 | 0 | 2.881266 | 0.979943 | -3.298180 |
| 19 | 8 | 0 | 1.993094 | -0.628638 | -2.106727 |
| 20 | 8 | 0 | -1.630841 | -2.023424 | 2.256195 |
| 21 | 6 | 0 | -1.966909 | -2.085409 | 3.605358 |
| 22 | 1 | 0 | 1.702675 | 2.513819 | -1.725921 |
| 23 | 1 | 0 | 1.694790 | 2.048994 | 1.761846 |
| 24 | 1 | 0 | 1.676122 | 0.280846 | 1.711771 |
| 25 | 1 | 0 | 4.056792 | 1.544763 | 1.543350 |
| 26 | 1 | 0 | 3.715460 | 0.155869 | 0.521674 |
| 27 | 1 | 0 | 3.374578 | 3.093746 | -0.213246 |
| 28 | 1 | 0 | 4.273235 | 1.902314 | -1.131287 |
| 29 | 1 | 0 | 1.673733 | -0.899007 | -1.206857 |
| 30 | 1 | 0 | -0.559345 | 0.525199 | 1.766819 |
| 31 | 1 | 0 | -0.340711 | 2.115021 | -2.049070 |
| 32 | 1 | 0 | -0.597653 | 0.393355 | -2.217543 |
| 33 | 1 | 0 | -3.547895 | -1.437157 | -0.802466 |
| 34 | 1 | 0 | -3.605495 | -0.495849 | -2.296017 |
| 35 | 1 | 0 | -2.089056 | -1.163188 | -1.726018 |
| 36 | 1 | 0 | -4.684287 | 1.463286 | -1.170808 |
| 37 | 1 | 0 | -4.735665 | 0.554178 | 0.342543 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 38 | 1 | 0 | -3.956135 | 2.133951 | 0.289452 |
| 39 | 1 | 0 | -0.794416 | -1.832320 | -0.142336 |
| 40 | 1 | 0 | 0.304759 | -1.507014 | 2.672440 |
| 41 | 1 | 0 | -0.316033 | -4.114971 | 1.223833 |
| 42 | 1 | 0 | 1.288789 | -3.551186 | 1.681732 |
| 43 | 1 | 0 | 0.115072 | -3.983179 | 2.921559 |
| 44 | 1 | 0 | -1.474726 | -1.297991 | 4.173858 |
| 45 | 1 | 0 | -3.036833 | -1.946001 | 3.675437 |
| 46 | 1 | 0 | -1.711486 | -3.042552 | 4.051529 |
| 47 | 7 | 0 | 1.223431 | 1.244194 | -0.109727 |

```

-----
Zero-point correction=                                0.430044
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                        0.451266
Thermal correction to Enthalpy=                      0.452210
Thermal correction to Gibbs Free Energy=             0.379223
Sum of electronic and zero-point Energies=          -1085.672939
Sum of electronic and thermal Energies=              -1085.651717
Sum of electronic and thermal Enthalpies=            -1085.650773
Sum of electronic and thermal Free Energies=         -1085.723760

```

TS S-re-2

| Item | Value | Threshold | Converged? |
|----------------------|----------|-----------|------------|
| Maximum Force | 0.000065 | 0.000450 | YES |
| RMS Force | 0.000005 | 0.000300 | YES |
| Maximum Displacement | 0.001115 | 0.001800 | YES |
| RMS Displacement | 0.000297 | 0.001200 | YES |

Predicted change in Energy=-2.409270D-08

Optimization completed.

■ Stationary point found.

```

-----
! Optimized Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !
-----

```

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 1.922460 | 1.420436 | -1.311481 |
| 2 | 6 | 0 | 1.563631 | 1.379585 | 1.101859 |
| 3 | 6 | 0 | 3.057185 | 1.338065 | 0.816384 |
| 4 | 6 | 0 | 3.160729 | 1.962010 | -0.574200 |
| 5 | 6 | 0 | -0.580140 | -1.844673 | 2.276981 |
| 6 | 6 | 0 | -2.053512 | -1.890743 | 2.652608 |
| 7 | 6 | 0 | -0.235252 | -1.472320 | 0.826994 |
| 8 | 8 | 0 | 1.002967 | -1.434532 | 0.564904 |
| 9 | 6 | 0 | -0.284726 | 0.809956 | -0.414316 |
| 10 | 6 | 0 | -1.082262 | 0.279452 | 0.618664 |
| 11 | 6 | 0 | -0.882285 | 0.783701 | -1.799634 |
| 12 | 6 | 0 | -3.004957 | 0.211961 | -0.904323 |
| 13 | 8 | 0 | -2.242365 | 1.061659 | -1.713938 |
| 14 | 8 | 0 | -2.445278 | 0.118314 | 0.380761 |
| 15 | 6 | 0 | -3.152432 | -1.170702 | -1.534054 |
| 16 | 6 | 0 | -4.351318 | 0.891437 | -0.737469 |
| 17 | 6 | 0 | 2.274364 | 0.204528 | -2.184986 |
| 18 | 8 | 0 | 2.831515 | 0.423141 | -3.213609 |
| 19 | 8 | 0 | 1.955323 | -0.992537 | -1.791407 |
| 20 | 8 | 0 | 0.089175 | -1.001210 | 3.177880 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 21 | 6 | 0 | 1.264031 | -1.514818 | 3.740954 |
| 22 | 1 | 0 | 1.541279 | 2.162433 | -1.997369 |
| 23 | 1 | 0 | 1.253035 | 2.357435 | 1.460125 |
| 24 | 1 | 0 | 1.243753 | 0.622546 | 1.790539 |
| 25 | 1 | 0 | 3.629560 | 1.875642 | 1.562049 |
| 26 | 1 | 0 | 3.392821 | 0.307621 | 0.803062 |
| 27 | 1 | 0 | 3.089936 | 3.042262 | -0.506306 |
| 28 | 1 | 0 | 4.070677 | 1.720697 | -1.104702 |
| 29 | 1 | 0 | 1.595032 | -1.110758 | -0.876251 |
| 30 | 1 | 0 | -0.944089 | 0.679627 | 1.604917 |
| 31 | 1 | 0 | -0.459022 | 1.556359 | -2.421598 |
| 32 | 1 | 0 | -0.678498 | -0.172359 | -2.270926 |
| 33 | 1 | 0 | -3.761681 | -1.796647 | -0.893795 |
| 34 | 1 | 0 | -3.633906 | -1.082729 | -2.501078 |
| 35 | 1 | 0 | -2.201008 | -1.666870 | -1.672995 |
| 36 | 1 | 0 | -4.844208 | 0.992529 | -1.696840 |
| 37 | 1 | 0 | -4.978945 | 0.309129 | -0.074324 |
| 38 | 1 | 0 | -4.204517 | 1.874552 | -0.309552 |
| 39 | 1 | 0 | -0.902363 | -1.968903 | 0.121299 |
| 40 | 1 | 0 | -0.178397 | -2.853279 | 2.364341 |
| 41 | 1 | 0 | -2.618701 | -2.491459 | 1.947770 |
| 42 | 1 | 0 | -2.152793 | -2.336471 | 3.636416 |
| 43 | 1 | 0 | -2.491998 | -0.903560 | 2.684340 |
| 44 | 1 | 0 | 1.987889 | -1.769709 | 2.978282 |
| 45 | 1 | 0 | 1.670100 | -0.746437 | 4.386451 |
| 46 | 1 | 0 | 1.052808 | -2.395109 | 4.343992 |
| 47 | 7 | 0 | 0.959784 | 1.165433 | -0.230068 |

```

-----
Zero-point correction=                0.430678
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.451654
Thermal correction to Enthalpy=       0.452598
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.381153
Sum of electronic and zero-point Energies= -1085.675477
Sum of electronic and thermal Energies= -1085.654502
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1085.653558
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1085.725003

```

TS S-re-3

| Item | Value | Threshold | Converged? |
|----------------------|----------|-----------|------------|
| Maximum Force | 0.000012 | 0.000450 | YES |
| RMS Force | 0.000002 | 0.000300 | YES |
| Maximum Displacement | 0.001141 | 0.001800 | YES |
| RMS Displacement | 0.000148 | 0.001200 | YES |

Predicted change in Energy=-5.110703D-09

Optimization completed.

-- Stationary point found.

```

-----
!   Optimized Parameters   !
! (Angstroms and Degrees) !
-----

```

Input orientation:

Parte experimental

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | 1.851666 | 1.552769 | -1.612594 |
| 2 | 6 | 0 | 1.891019 | 1.588935 | 0.830107 |
| 3 | 6 | 0 | 3.297746 | 1.803092 | 0.280239 |
| 4 | 6 | 0 | 3.054205 | 2.365969 | -1.118833 |
| 5 | 6 | 0 | -0.466297 | -1.900350 | 2.093236 |
| 6 | 6 | 0 | 0.508497 | -1.598631 | 3.222479 |
| 7 | 6 | 0 | -0.016183 | -1.306529 | 0.745127 |
| 8 | 8 | 0 | 1.240096 | -1.261831 | 0.515990 |
| 9 | 6 | 0 | -0.156239 | 0.916722 | -0.357384 |
| 10 | 6 | 0 | -0.756303 | 0.400635 | 0.820669 |
| 11 | 6 | 0 | 2.305670 | 0.281326 | -2.359455 |
| 12 | 8 | 0 | 2.829354 | 0.456367 | -3.415168 |
| 13 | 8 | 0 | 2.094135 | -0.887640 | -1.848873 |
| 14 | 8 | 0 | -0.538839 | -3.285676 | 1.857985 |
| 15 | 6 | 0 | -1.447333 | -3.989513 | 2.643508 |
| 16 | 1 | 0 | 1.268724 | 2.116984 | -2.325882 |
| 17 | 1 | 0 | 1.502692 | 2.485297 | 1.303905 |
| 18 | 1 | 0 | 1.835837 | 0.755374 | 1.503418 |
| 19 | 1 | 0 | 3.878833 | 2.464939 | 0.909650 |
| 20 | 1 | 0 | 3.815144 | 0.852063 | 0.222439 |
| 21 | 1 | 0 | 2.781175 | 3.414827 | -1.062384 |
| 22 | 1 | 0 | 3.894116 | 2.268424 | -1.790180 |
| 23 | 1 | 0 | 1.752349 | -0.982869 | -0.908092 |
| 24 | 1 | 0 | -0.414235 | 0.818852 | 1.750316 |
| 25 | 1 | 0 | -0.668624 | -1.696817 | -0.038084 |
| 26 | 1 | 0 | -1.458776 | -1.534245 | 2.335631 |
| 27 | 1 | 0 | 0.195378 | -2.088119 | 4.138570 |
| 28 | 1 | 0 | 1.494367 | -1.950130 | 2.953248 |
| 29 | 1 | 0 | 0.562646 | -0.533378 | 3.429340 |
| 30 | 1 | 0 | -2.461082 | -3.615466 | 2.511351 |
| 31 | 1 | 0 | -1.412892 | -5.022865 | 2.325894 |
| 32 | 1 | 0 | -1.199448 | -3.945233 | 3.701170 |
| 33 | 7 | 0 | 1.080380 | 1.319573 | -0.382407 |
| 34 | 6 | 0 | -0.934390 | 0.806444 | -1.646602 |
| 35 | 6 | 0 | -2.869887 | 0.695096 | -0.273747 |
| 36 | 8 | 0 | -2.141620 | 0.265898 | 0.839741 |
| 37 | 8 | 0 | -2.207265 | 0.293707 | -1.441494 |
| 38 | 6 | 0 | -4.184882 | -0.056046 | -0.255577 |
| 39 | 6 | 0 | -3.074631 | 2.209241 | -0.227373 |
| 40 | 1 | 0 | -0.972781 | 1.785356 | -2.117316 |
| 41 | 1 | 0 | -0.433143 | 0.126919 | -2.322525 |
| 42 | 1 | 0 | -4.714703 | 0.147911 | 0.666582 |
| 43 | 1 | 0 | -4.800194 | 0.244360 | -1.094854 |
| 44 | 1 | 0 | -3.988199 | -1.117660 | -0.323133 |
| 45 | 1 | 0 | -2.139810 | 2.751187 | -0.135963 |
| 46 | 1 | 0 | -3.579368 | 2.546443 | -1.125357 |
| 47 | 1 | 0 | -3.681465 | 2.462695 | 0.632758 |

```

Zero-point correction=                                0.429859
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.450941
Thermal correction to Enthalpy=                        0.451885
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.379823
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1085.676046
Sum of electronic and thermal Energies=                -1085.654963
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -1085.654019
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.726081
  
```

TS S-si-1

| Item | Value | Threshold | Converged? |
|----------------------|----------|-----------|------------|
| Maximum Force | 0.000028 | 0.000450 | YES |
| RMS Force | 0.000002 | 0.000300 | YES |
| Maximum Displacement | 0.001233 | 0.001800 | YES |
| RMS Displacement | 0.000204 | 0.001200 | YES |

Predicted change in Energy=-9.996200D-09

Optimization completed.

-- Stationary point found.

! Optimized Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.371953 | 0.985145 | 2.291985 |
| 2 | 6 | 0 | -0.938254 | 1.347955 | 3.718213 |
| 3 | 6 | 0 | 0.574040 | 1.515762 | 3.585727 |
| 4 | 6 | 0 | 0.973872 | 0.396851 | 2.631795 |
| 5 | 6 | 0 | 1.681445 | 0.631046 | -0.651959 |
| 6 | 8 | 0 | 1.367415 | 1.633220 | 0.085817 |
| 7 | 6 | 0 | 1.391057 | 0.786449 | -2.151523 |
| 8 | 8 | 0 | 1.985133 | -0.271101 | -2.854370 |
| 9 | 6 | 0 | -0.063709 | 0.998818 | -2.541456 |
| 10 | 6 | 0 | 2.463030 | 0.039085 | -4.124071 |
| 11 | 6 | 0 | -0.259656 | -0.500075 | 0.693998 |
| 12 | 6 | 0 | 0.935167 | -0.947802 | 0.049999 |
| 13 | 6 | 0 | -1.732248 | 2.247566 | 1.485773 |
| 14 | 8 | 0 | -0.932550 | 2.677700 | 0.561292 |
| 15 | 8 | 0 | -2.759069 | 2.780805 | 1.766053 |
| 16 | 1 | 0 | -2.263680 | 0.376715 | 2.299855 |
| 17 | 1 | 0 | -1.455144 | 2.227400 | 4.073024 |
| 18 | 1 | 0 | -1.170912 | 0.524031 | 4.385043 |
| 19 | 1 | 0 | 0.814856 | 2.474636 | 3.141040 |
| 20 | 1 | 0 | 1.093935 | 1.441615 | 4.532371 |
| 21 | 1 | 0 | 1.829479 | 0.651055 | 2.038622 |
| 22 | 1 | 0 | 1.134316 | -0.539769 | 3.157119 |
| 23 | 1 | 0 | -0.060085 | 2.221010 | 0.407517 |
| 24 | 1 | 0 | 1.936408 | 1.704502 | -2.372781 |
| 25 | 1 | 0 | -0.636129 | 0.090942 | -2.411789 |
| 26 | 1 | 0 | -0.501005 | 1.795589 | -1.952582 |
| 27 | 1 | 0 | -0.138386 | 1.290292 | -3.583982 |
| 28 | 1 | 0 | 1.667190 | 0.327545 | -4.806148 |
| 29 | 1 | 0 | 3.194187 | 0.844770 | -4.088900 |
| 30 | 1 | 0 | 2.942843 | -0.849174 | -4.513243 |
| 31 | 1 | 0 | 1.720908 | -1.206214 | 0.741103 |
| 32 | 1 | 0 | 2.705669 | 0.269586 | -0.557924 |
| 33 | 7 | 0 | -0.223537 | 0.230915 | 1.768120 |
| 34 | 6 | 0 | -1.593698 | -0.826173 | 0.063498 |
| 35 | 6 | 0 | -0.428685 | -2.633603 | -0.963804 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 36 | 8 | 0 | -1.478846 | -1.698057 | -1.008509 |
| 37 | 8 | 0 | 0.786264 | -1.959541 | -0.892784 |
| 38 | 6 | 0 | -0.447623 | -3.351568 | -2.297225 |
| 39 | 6 | 0 | -0.598822 | -3.601884 | 0.208243 |
| 40 | 1 | 0 | -2.231667 | -1.249786 | 0.834696 |
| 41 | 1 | 0 | -2.069675 | 0.073416 | -0.304159 |
| 42 | 1 | 0 | -1.391269 | -3.865710 | -2.434559 |
| 43 | 1 | 0 | -0.311649 | -2.628311 | -3.089117 |
| 44 | 1 | 0 | 0.361261 | -4.070191 | -2.338894 |
| 45 | 1 | 0 | -1.565077 | -4.089416 | 0.151136 |
| 46 | 1 | 0 | 0.178316 | -4.354828 | 0.167226 |
| 47 | 1 | 0 | -0.524722 | -3.109722 | 1.172084 |

```

-----
Zero-point correction=                0.430313
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.451234
Thermal correction to Enthalpy=       0.452178
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.380648
Sum of electronic and zero-point Energies= -1085.665721
Sum of electronic and thermal Energies= -1085.644801
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1085.643856

```

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1085.715386

TS S-si-2

```

Item              Value      Threshold  Converged?
Maximum Force      0.000007    0.000450    YES
RMS      Force     0.000001    0.000300    YES
Maximum Displacement 0.000709    0.001800    YES
RMS      Displacement 0.000129    0.001200    YES
Predicted change in Energy=-2.507969D-10
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

```

```

-----
!   Optimized Parameters   !
! (Angstroms and Degrees)  !
-----

```

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.500095 | 0.645251 | 1.968402 |
| 2 | 6 | 0 | -1.435241 | 0.663592 | 3.501240 |
| 3 | 6 | 0 | 0.067127 | 0.701865 | 3.778405 |
| 4 | 6 | 0 | 0.656306 | -0.223468 | 2.716445 |
| 5 | 6 | 0 | 1.926755 | 0.418405 | -0.437545 |
| 6 | 8 | 0 | 1.786474 | 1.255951 | 0.510076 |
| 7 | 6 | 0 | 1.428970 | 0.823275 | -1.824204 |
| 8 | 8 | 0 | 0.090649 | 1.222559 | -1.695879 |
| 9 | 6 | 0 | 2.323925 | 1.953125 | -2.334114 |
| 10 | 6 | 0 | -0.591277 | 1.503958 | -2.880279 |
| 11 | 6 | 0 | -0.180857 | -0.755169 | 0.452822 |
| 12 | 6 | 0 | 1.090664 | -1.194516 | 0.003372 |
| 13 | 6 | 0 | -1.504962 | 2.085997 | 1.422444 |
| 14 | 8 | 0 | -0.404577 | 2.625217 | 1.002901 |
| 15 | 8 | 0 | -2.540451 | 2.672432 | 1.485732 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 16 | 1 | 0 | -2.410375 | 0.183254 | 1.619870 |
| 17 | 1 | 0 | -1.983076 | 1.499394 | 3.911598 |
| 18 | 1 | 0 | -1.870075 | -0.252827 | 3.887909 |
| 19 | 1 | 0 | 0.450633 | 1.706250 | 3.644272 |
| 20 | 1 | 0 | 0.321780 | 0.375163 | 4.778735 |
| 21 | 1 | 0 | 1.626689 | 0.091024 | 2.385432 |
| 22 | 1 | 0 | 0.686176 | -1.253924 | 3.057912 |
| 23 | 1 | 0 | 0.369694 | 2.045767 | 0.799200 |
| 24 | 1 | 0 | 1.489713 | -0.025036 | -2.498674 |
| 25 | 1 | 0 | 3.362211 | 1.636326 | -2.341875 |
| 26 | 1 | 0 | 2.230464 | 2.813895 | -1.684618 |
| 27 | 1 | 0 | -1.634330 | 1.640184 | -2.627477 |
| 28 | 1 | 0 | -0.234376 | 2.416143 | -3.345492 |
| 29 | 1 | 0 | -0.506755 | 0.684874 | -3.589775 |
| 30 | 1 | 0 | 1.762587 | -1.522863 | 0.776955 |
| 31 | 1 | 0 | 2.065725 | 2.241410 | -3.347246 |
| 32 | 1 | 0 | 2.908520 | -0.053938 | -0.538373 |
| 33 | 7 | 0 | -0.321859 | -0.147102 | 1.598947 |
| 34 | 6 | 0 | -1.379840 | -0.968908 | -0.439371 |
| 35 | 6 | 0 | -0.069829 | -2.638462 | -1.509110 |
| 36 | 8 | 0 | -1.045975 | -1.637674 | -1.609904 |
| 37 | 8 | 0 | 1.132307 | -2.069832 | -1.078652 |
| 38 | 6 | 0 | 0.163116 | -3.147058 | -2.917084 |
| 39 | 6 | 0 | -0.502689 | -3.764122 | -0.568416 |
| 40 | 1 | 0 | 0.432559 | -2.318914 | -3.558722 |
| 41 | 1 | 0 | -2.110380 | -1.536490 | 0.133707 |
| 42 | 1 | 0 | -1.825525 | -0.030831 | -0.723364 |
| 43 | 1 | 0 | -0.736787 | -3.611688 | -3.301355 |
| 44 | 1 | 0 | 0.968023 | -3.871396 | -2.920581 |
| 45 | 1 | 0 | -1.466326 | -4.155595 | -0.873346 |
| 46 | 1 | 0 | 0.228075 | -4.562427 | -0.604621 |
| 47 | 1 | 0 | -0.577722 | -3.438694 | 0.462909 |

```

Zero-point correction=                                0.431043
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.451753
Thermal correction to Enthalpy=                        0.452697
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.382285
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1085.677213
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1085.656503
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1085.655559
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.725970

```

TS S-si-3

```

Item          Value      Threshold  Converged?
Maximum Force      0.000004    0.000450    YES
RMS      Force      0.000001    0.000300    YES
Maximum Displacement 0.000384    0.001800    YES
RMS      Displacement 0.000062    0.001200    YES
Predicted change in Energy=-1.654567D-09
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

```

```

-----
!   Optimized Parameters   !
! (Angstroms and Degrees) !
-----

```

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.611648 | 0.599197 | 1.891910 |
| 2 | 6 | 0 | -1.656191 | 0.547469 | 3.424709 |
| 3 | 6 | 0 | -0.177018 | 0.539820 | 3.808612 |
| 4 | 6 | 0 | 0.468832 | -0.349958 | 2.749217 |
| 5 | 6 | 0 | 1.973250 | 0.403551 | -0.274533 |
| 6 | 8 | 0 | 1.781732 | 1.200867 | 0.698483 |
| 7 | 6 | 0 | 1.583427 | 0.880926 | -1.672633 |
| 8 | 8 | 0 | 0.247300 | 1.304066 | -1.620437 |
| 9 | 6 | 0 | 2.534020 | 2.012002 | -2.065764 |
| 10 | 6 | 0 | -0.343007 | 1.653136 | -2.835634 |
| 11 | 6 | 0 | -0.214537 | -0.761290 | 0.410124 |
| 12 | 6 | 0 | 1.077219 | -1.208405 | 0.031618 |
| 13 | 6 | 0 | -1.549924 | 2.062689 | 1.414180 |
| 14 | 8 | 0 | -2.575867 | 2.668735 | 1.431447 |
| 15 | 8 | 0 | -0.412275 | 2.595409 | 1.098596 |
| 16 | 1 | 0 | -2.503352 | 0.173729 | 1.459051 |
| 17 | 1 | 0 | -2.215937 | 1.376066 | 3.833599 |
| 18 | 1 | 0 | -2.134921 | -0.375424 | 3.736963 |
| 19 | 1 | 0 | 0.234142 | 1.540411 | 3.748426 |
| 20 | 1 | 0 | -0.000772 | 0.163092 | 4.808241 |
| 21 | 1 | 0 | 1.466175 | -0.042615 | 2.502296 |
| 22 | 1 | 0 | 0.454672 | -1.395064 | 3.043980 |
| 23 | 1 | 0 | 0.363304 | 2.008523 | 0.923102 |
| 24 | 1 | 0 | 1.675724 | 0.062386 | -2.379528 |
| 25 | 1 | 0 | 2.354241 | 2.350936 | -3.080168 |
| 26 | 1 | 0 | 2.411129 | 2.844822 | -1.385458 |
| 27 | 1 | 0 | 3.563928 | 1.672611 | -2.015132 |
| 28 | 1 | 0 | -0.224155 | 0.864648 | -3.574271 |
| 29 | 1 | 0 | -1.398557 | 1.801598 | -2.650698 |
| 30 | 1 | 0 | 0.063765 | 2.576757 | -3.232298 |
| 31 | 1 | 0 | 1.685834 | -1.585791 | 0.834668 |
| 32 | 1 | 0 | 2.950505 | -0.085613 | -0.327687 |
| 33 | 7 | 0 | -0.425393 | -0.201981 | 1.570273 |
| 34 | 8 | 0 | -0.946761 | -1.531261 | -1.746960 |
| 35 | 6 | 0 | 0.000367 | -2.557127 | -1.623874 |
| 36 | 8 | 0 | 1.179330 | -2.035307 | -1.083949 |
| 37 | 6 | 0 | 0.323545 | -3.007417 | -3.033881 |
| 38 | 6 | 0 | -0.520044 | -3.713719 | -0.768976 |
| 39 | 6 | 0 | -1.350595 | -0.908198 | -0.573259 |
| 40 | 1 | 0 | -2.130874 | -1.484409 | -0.079901 |
| 41 | 1 | 0 | -1.756917 | 0.051320 | -0.844371 |
| 42 | 1 | 0 | 0.653878 | -2.157667 | -3.616054 |
| 43 | 1 | 0 | -0.555308 | -3.434244 | -3.501649 |
| 44 | 1 | 0 | 1.112683 | -3.748645 | -3.014032 |
| 45 | 1 | 0 | -1.466783 | -4.069495 | -1.158770 |
| 46 | 1 | 0 | 0.196000 | -4.525776 | -0.790429 |
| 47 | 1 | 0 | -0.662248 | -3.433101 | 0.268424 |

```

Zero-point correction= 0.431043
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.451753
Thermal correction to Enthalpy= 0.452697
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.382286
Sum of electronic and zero-point Energies= -1085.677213
Sum of electronic and thermal Energies= -1085.656503
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1085.655559
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1085.725970

```

TS R-re-1

| Item | Value | Threshold | Converged? |
|----------------------|----------|-----------|------------|
| Maximum Force | 0.000025 | 0.000450 | YES |
| RMS Force | 0.000003 | 0.000300 | YES |
| Maximum Displacement | 0.001581 | 0.001800 | YES |
| RMS Displacement | 0.000248 | 0.001200 | YES |

Predicted change in Energy=-1.973798D-08

Optimization completed.

-- Stationary point found.

! Optimized Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -3.477756 | 1.750664 | -0.967281 |
| 2 | 6 | 0 | -3.508577 | 1.759213 | 0.560087 |
| 3 | 6 | 0 | -2.036560 | 1.843839 | 0.951229 |
| 4 | 6 | 0 | -2.257655 | 0.876239 | -1.281410 |
| 5 | 6 | 0 | -0.062300 | 0.903161 | -0.201868 |
| 6 | 6 | 0 | 0.724014 | 0.842438 | 0.983434 |
| 7 | 6 | 0 | 0.166300 | -0.789217 | 1.680737 |
| 8 | 6 | 0 | 0.804815 | -1.988658 | 0.961104 |
| 9 | 6 | 0 | 0.170109 | -3.265936 | 1.516561 |
| 10 | 8 | 0 | 2.186945 | -1.960141 | 1.188580 |
| 11 | 6 | 0 | 2.951127 | -2.848407 | 0.435072 |
| 12 | 8 | 0 | -1.118653 | -0.774537 | 1.712912 |
| 13 | 6 | 0 | -2.655704 | -0.607169 | -1.395251 |
| 14 | 8 | 0 | -2.360705 | -1.428856 | -0.437459 |
| 15 | 8 | 0 | -3.238471 | -0.929445 | -2.382352 |
| 16 | 1 | 0 | -4.372264 | 1.357942 | -1.428130 |
| 17 | 1 | 0 | -3.308840 | 2.752377 | -1.349052 |
| 18 | 1 | 0 | -3.934903 | 0.836362 | 0.936793 |
| 19 | 1 | 0 | -4.079298 | 2.583654 | 0.968114 |
| 20 | 1 | 0 | -1.690386 | 2.871982 | 0.989100 |
| 21 | 1 | 0 | -1.825974 | 1.338905 | 1.873038 |
| 22 | 1 | 0 | -1.822129 | 1.141871 | -2.232884 |
| 23 | 1 | 0 | 0.382454 | 1.468328 | 1.788029 |
| 24 | 1 | 0 | 0.687771 | -0.629885 | 2.625226 |
| 25 | 1 | 0 | 0.609852 | -1.939960 | -0.108078 |
| 26 | 1 | 0 | -0.899413 | -3.252660 | 1.369200 |
| 27 | 1 | 0 | 0.570238 | -4.145575 | 1.025305 |
| 28 | 1 | 0 | 0.373472 | -3.347583 | 2.579692 |
| 29 | 1 | 0 | 2.749796 | -3.884553 | 0.687254 |
| 30 | 1 | 0 | 2.784846 | -2.709106 | -0.630868 |
| 31 | 1 | 0 | 3.990267 | -2.643815 | 0.655642 |
| 32 | 1 | 0 | -1.893438 | -1.098076 | 0.383884 |
| 33 | 7 | 0 | -1.335903 | 1.172558 | -0.176772 |
| 34 | 6 | 0 | 2.622222 | 1.144017 | -0.429502 |
| 35 | 6 | 0 | 4.067166 | 0.696072 | -0.384997 |
| 36 | 1 | 0 | 4.522440 | 0.798875 | -1.362835 |
| 37 | 1 | 0 | 4.615018 | 1.299043 | 0.328367 |
| 38 | 1 | 0 | 4.107106 | -0.335701 | -0.073167 |
| 39 | 6 | 0 | 2.502483 | 2.605899 | -0.868669 |
| 40 | 1 | 0 | 3.119240 | 3.221205 | -0.226023 |
| 41 | 1 | 0 | 2.840034 | 2.719771 | -1.892613 |
| 42 | 1 | 0 | 1.488137 | 2.983099 | -0.798870 |

| | | | | | |
|----|---|---|----------|-----------|-----------|
| 43 | 8 | 0 | 2.098969 | 0.977267 | 0.852233 |
| 44 | 8 | 0 | 1.960556 | 0.280942 | -1.320867 |
| 45 | 6 | 0 | 0.603730 | 0.506938 | -1.497413 |
| 46 | 1 | 0 | 0.425714 | 1.289209 | -2.230815 |
| 47 | 1 | 0 | 0.176234 | -0.409511 | -1.883154 |

```

Zero-point correction=                                0.430476
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.451280
Thermal correction to Enthalpy=                        0.452224
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.380965
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1085.670033
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1085.649229
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1085.648285
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.719544

```

TS R-re-2

```

Item                Value      Threshold  Converged?
Maximum Force              0.000013    0.000450    YES
RMS      Force              0.000002    0.000300    YES
Maximum Displacement       0.001164    0.001800    YES
RMS      Displacement       0.000162    0.001200    YES
Predicted change in Energy=-8.699992D-09
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

```

```

!      Optimized Parameters      !
! (Angstroms and Degrees)      !

```

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -3.355050 | 1.497145 | -0.635866 |
| 2 | 6 | 0 | -3.303570 | 1.594856 | 0.889400 |
| 3 | 6 | 0 | -1.808641 | 1.618628 | 1.213216 |
| 4 | 6 | 0 | -2.177018 | 0.569517 | -0.957474 |
| 5 | 6 | 0 | 0.113146 | 0.810622 | -0.123039 |
| 6 | 6 | 0 | 0.996960 | 0.799345 | 0.987319 |
| 7 | 6 | 0 | 0.628129 | -0.862794 | 1.755273 |
| 8 | 6 | 0 | 1.144819 | -2.041123 | 0.919170 |
| 9 | 6 | 0 | 2.647856 | -2.134948 | 0.694286 |
| 10 | 8 | 0 | 0.446524 | -2.073961 | -0.299841 |
| 11 | 6 | 0 | 0.078782 | -3.343797 | -0.762903 |
| 12 | 8 | 0 | -0.619526 | -0.890914 | 2.016465 |
| 13 | 6 | 0 | -2.623410 | -0.900389 | -0.857870 |
| 14 | 8 | 0 | -3.211001 | -1.349729 | -1.791806 |
| 15 | 8 | 0 | -2.437886 | -1.552775 | 0.249346 |
| 16 | 1 | 0 | -4.287218 | 1.109096 | -1.020810 |
| 17 | 1 | 0 | -3.176006 | 2.467779 | -1.087765 |
| 18 | 1 | 0 | -3.764743 | 0.723374 | 1.337382 |
| 19 | 1 | 0 | -3.806991 | 2.473611 | 1.272330 |
| 20 | 1 | 0 | -1.427167 | 2.633683 | 1.260146 |
| 21 | 1 | 0 | -1.568646 | 1.089736 | 2.114906 |
| 22 | 1 | 0 | -1.817062 | 0.716173 | -1.963080 |
| 23 | 1 | 0 | 0.682137 | 1.387434 | 1.831001 |
| 24 | 1 | 0 | 1.307905 | -0.680974 | 2.591912 |
| 25 | 1 | 0 | 0.830999 | -2.890230 | 1.523910 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 26 | 1 | 0 | 3.191137 | -1.967337 | 1.618698 |
| 27 | 1 | 0 | 2.910130 | -3.124076 | 0.332404 |
| 28 | 1 | 0 | 2.971217 | -1.411362 | -0.036181 |
| 29 | 1 | 0 | 0.949911 | -3.961524 | -0.962435 |
| 30 | 1 | 0 | -0.563185 | -3.845529 | -0.047874 |
| 31 | 1 | 0 | -0.472014 | -3.206055 | -1.682662 |
| 32 | 1 | 0 | -1.723234 | -1.247301 | 0.864538 |
| 33 | 7 | 0 | -1.175414 | 0.957887 | 0.037790 |
| 34 | 6 | 0 | 2.697546 | 1.473699 | -0.535898 |
| 35 | 8 | 0 | 2.350448 | 1.001955 | 0.733237 |
| 36 | 8 | 0 | 2.085402 | 0.662362 | -1.500427 |
| 37 | 6 | 0 | 2.314900 | 2.946776 | -0.701666 |
| 38 | 1 | 0 | 2.878745 | 3.544847 | 0.003402 |
| 39 | 1 | 0 | 2.547441 | 3.277473 | -1.707227 |
| 40 | 1 | 0 | 1.263145 | 3.134319 | -0.519436 |
| 41 | 6 | 0 | 4.192787 | 1.281183 | -0.691803 |
| 42 | 1 | 0 | 4.441008 | 0.233205 | -0.603582 |
| 43 | 1 | 0 | 4.514266 | 1.636933 | -1.663089 |
| 44 | 1 | 0 | 4.716730 | 1.831461 | 0.079807 |
| 45 | 6 | 0 | 0.693593 | 0.637069 | -1.509194 |
| 46 | 1 | 0 | 0.304339 | 1.444538 | -2.124729 |
| 47 | 1 | 0 | 0.395913 | -0.304105 | -1.938471 |

```

Zero-point correction=                                0.431076
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.451753
Thermal correction to Enthalpy=                        0.452698
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.382663
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1085.671654
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1085.650976
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1085.650032
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.720067

```

TS R-re-3

```

Item                Value      Threshold  Converged?
Maximum Force              0.000018    0.000450    YES
RMS      Force              0.000002    0.000300    YES
Maximum Displacement       0.000285    0.001800    YES
RMS      Displacement       0.000066    0.001200    YES
Predicted change in Energy=-1.716396D-09
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

```

```

!      Optimized Parameters      !
! (Angstroms and Degrees)      !

```

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -3.337726 | 2.152880 | -0.634426 |
| 2 | 6 | 0 | -3.357755 | 1.680726 | 0.817864 |
| 3 | 6 | 0 | -1.884425 | 1.658290 | 1.201838 |
| 4 | 6 | 0 | -2.118648 | 1.427389 | -1.219159 |
| 5 | 6 | 0 | 0.045721 | 0.977661 | -0.167948 |
| 6 | 6 | 0 | 0.800363 | 0.580153 | 0.986551 |
| 7 | 6 | 0 | 0.022533 | -1.037134 | 1.486191 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 8 | 6 | 0 | 0.994689 | -2.163256 | 1.090537 |
| 9 | 6 | 0 | 0.954497 | -2.544093 | -0.381017 |
| 10 | 8 | 0 | 0.568210 | -3.233809 | 1.901845 |
| 11 | 6 | 0 | 1.505584 | -4.227819 | 2.160838 |
| 12 | 8 | 0 | -1.189002 | -1.105095 | 1.072348 |
| 13 | 6 | 0 | -2.522833 | 0.077090 | -1.845590 |
| 14 | 8 | 0 | -2.196168 | -1.032642 | -1.267313 |
| 15 | 8 | 0 | -3.127351 | 0.136168 | -2.869957 |
| 16 | 1 | 0 | -4.233234 | 1.920061 | -1.191237 |
| 17 | 1 | 0 | -3.176921 | 3.225041 | -0.681845 |
| 18 | 1 | 0 | -3.763647 | 0.678382 | 0.890696 |
| 19 | 1 | 0 | -3.932440 | 2.328908 | 1.467084 |
| 20 | 1 | 0 | -1.536825 | 2.637783 | 1.516340 |
| 21 | 1 | 0 | -1.667406 | 0.920214 | 1.947648 |
| 22 | 1 | 0 | -1.672323 | 1.999039 | -2.019153 |
| 23 | 1 | 0 | 0.590163 | 1.184025 | 1.855212 |
| 24 | 1 | 0 | 0.135486 | -0.883686 | 2.560759 |
| 25 | 1 | 0 | 2.002661 | -1.882469 | 1.378168 |
| 26 | 1 | 0 | 1.564242 | -3.422198 | -0.564447 |
| 27 | 1 | 0 | -0.059448 | -2.766788 | -0.684510 |
| 28 | 1 | 0 | 1.353161 | -1.749787 | -0.999479 |
| 29 | 1 | 0 | 1.035928 | -4.943299 | 2.822921 |
| 30 | 1 | 0 | 1.817592 | -4.749731 | 1.260090 |
| 31 | 1 | 0 | 2.391361 | -3.826237 | 2.650803 |
| 32 | 1 | 0 | -1.774966 | -1.021109 | -0.358349 |
| 33 | 7 | 0 | -1.198578 | 1.325466 | -0.073397 |
| 34 | 6 | 0 | 2.744572 | 1.064300 | -0.331856 |
| 35 | 8 | 0 | 2.048460 | 0.613770 | -1.465421 |
| 36 | 8 | 0 | 2.183567 | 0.483826 | 0.806234 |
| 37 | 6 | 0 | 4.150395 | 0.514670 | -0.457200 |
| 38 | 1 | 0 | 4.729814 | 0.777710 | 0.418920 |
| 39 | 1 | 0 | 4.106690 | -0.562815 | -0.541408 |
| 40 | 1 | 0 | 4.632812 | 0.918318 | -1.338948 |
| 41 | 6 | 0 | 2.740344 | 2.591211 | -0.242617 |
| 42 | 1 | 0 | 3.146343 | 3.015370 | -1.153434 |
| 43 | 1 | 0 | 1.747590 | 3.001120 | -0.093301 |
| 44 | 1 | 0 | 3.351525 | 2.905270 | 0.594289 |
| 45 | 6 | 0 | 0.692088 | 0.899949 | -1.531103 |
| 46 | 1 | 0 | 0.228794 | 0.120807 | -2.121613 |
| 47 | 1 | 0 | 0.525688 | 1.847719 | -2.035829 |

```

-----
Zero-point correction=                                0.430224
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.451112
Thermal correction to Enthalpy=                        0.452056
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.380754
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1085.666007
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1085.645119
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1085.644175
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.715477

```

TS R-si-1

| Item | Value | Threshold | Converged? |
|----------------------|----------|-----------|------------|
| Maximum Force | 0.000011 | 0.000450 | YES |
| RMS Force | 0.000002 | 0.000300 | YES |
| Maximum Displacement | 0.001618 | 0.001800 | YES |
| RMS Displacement | 0.000278 | 0.001200 | YES |

Predicted change in Energy=-7.629494D-08
 Optimization completed.
 -- Stationary point found.

Parte experimental

! Optimized Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -1.138592 | -1.388528 | 1.712494 |
| 2 | 6 | 0 | -1.221797 | -1.293070 | 3.232341 |
| 3 | 6 | 0 | 0.229953 | -1.456926 | 3.677614 |
| 4 | 6 | 0 | 1.006854 | -0.661567 | 2.620738 |
| 5 | 6 | 0 | 0.629400 | -0.621181 | 0.192085 |
| 6 | 6 | 0 | -0.240477 | -0.581225 | -0.926702 |
| 7 | 6 | 0 | -0.952662 | 1.158596 | -0.620401 |
| 8 | 6 | 0 | -2.239780 | 1.239335 | -1.455158 |
| 9 | 8 | 0 | -1.990405 | 0.852553 | -2.774471 |
| 10 | 8 | 0 | -1.131274 | 1.393231 | 0.621576 |
| 11 | 6 | 0 | -3.420269 | 0.490952 | -0.850074 |
| 12 | 6 | 0 | 1.211914 | 0.801139 | 3.064175 |
| 13 | 8 | 0 | 1.926013 | 0.969883 | 4.002225 |
| 14 | 8 | 0 | 0.645538 | 1.768411 | 2.415817 |
| 15 | 1 | 0 | -1.188999 | -2.417776 | 1.370363 |
| 16 | 1 | 0 | -1.888967 | -0.800717 | 1.220178 |
| 17 | 1 | 0 | -1.598391 | -0.316834 | 3.517192 |
| 18 | 1 | 0 | -1.881915 | -2.043516 | 3.648297 |
| 19 | 1 | 0 | 0.435421 | -1.090659 | 4.672099 |
| 20 | 1 | 0 | 0.523459 | -2.500611 | 3.629867 |
| 21 | 1 | 0 | 2.001006 | -1.063969 | 2.491029 |
| 22 | 1 | 0 | -0.024362 | 1.563841 | 1.705495 |
| 23 | 1 | 0 | -4.333193 | 0.712441 | -1.392289 |
| 24 | 1 | 0 | -3.268423 | -0.582933 | -0.899134 |
| 25 | 1 | 0 | -3.558866 | 0.787819 | 0.180426 |
| 26 | 1 | 0 | -2.467363 | 2.306132 | -1.428215 |
| 27 | 1 | 0 | -1.093088 | -1.234712 | -0.897338 |
| 28 | 1 | 0 | -0.138573 | 1.663579 | -1.142264 |
| 29 | 7 | 0 | 0.207063 | -0.859158 | 1.402627 |
| 30 | 6 | 0 | -2.784131 | 1.449446 | -3.750062 |
| 31 | 1 | 0 | -2.425940 | 1.103176 | -4.710060 |
| 32 | 1 | 0 | -3.832234 | 1.177701 | -3.654160 |
| 33 | 1 | 0 | -2.704688 | 2.534248 | -3.716788 |
| 34 | 6 | 0 | 1.722724 | -0.752136 | -2.290330 |
| 35 | 8 | 0 | 0.341553 | -0.610733 | -2.187525 |
| 36 | 8 | 0 | 2.345824 | 0.074413 | -1.342410 |
| 37 | 6 | 0 | 2.133094 | -2.215878 | -2.120339 |
| 38 | 1 | 0 | 1.764002 | -2.645888 | -1.195666 |
| 39 | 1 | 0 | 1.721557 | -2.798817 | -2.934695 |
| 40 | 1 | 0 | 3.213231 | -2.307276 | -2.132933 |
| 41 | 6 | 0 | 2.118170 | -0.209101 | -3.647901 |
| 42 | 1 | 0 | 3.188575 | -0.295988 | -3.791262 |
| 43 | 1 | 0 | 1.606117 | -0.758607 | -4.427701 |
| 44 | 1 | 0 | 1.833720 | 0.832654 | -3.708160 |
| 45 | 6 | 0 | 2.064780 | -0.197048 | -0.013003 |
| 46 | 1 | 0 | 2.717652 | -0.973303 | 0.377816 |
| 47 | 1 | 0 | 2.258437 | 0.713548 | 0.537830 |

Zero-point correction=
(Hartree/Particle)

0.429724

Thermal correction to Energy=

0.450893

Thermal correction to Enthalpy= 0.451837
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.379272
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1085.674604
 Sum of electronic and thermal Energies= -1085.653435
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1085.652491
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1085.725056

TS R-si-2

| Item | Value | Threshold | Converged? |
|----------------------|----------|-----------|------------|
| Maximum Force | 0.000015 | 0.000450 | YES |
| RMS Force | 0.000002 | 0.000300 | YES |
| Maximum Displacement | 0.001229 | 0.001800 | YES |
| RMS Displacement | 0.000219 | 0.001200 | YES |

Predicted change in Energy=-4.603577D-08

Optimization completed.

-- Stationary point found.

! Optimized Parameters !
 ! (Angstroms and Degrees) !

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.974965 | -1.605770 | 1.586027 |
| 2 | 6 | 0 | -1.086420 | -1.454444 | 3.099507 |
| 3 | 6 | 0 | 0.368845 | -1.386937 | 3.558553 |
| 4 | 6 | 0 | 1.035144 | -0.536658 | 2.469687 |
| 5 | 6 | 0 | 0.680281 | -0.651608 | 0.042227 |
| 6 | 6 | 0 | -0.185512 | -0.780809 | -1.072707 |
| 7 | 6 | 0 | -1.172705 | 0.824323 | -0.840258 |
| 8 | 6 | 0 | -2.458574 | 0.614591 | -1.664404 |
| 9 | 8 | 0 | -3.101091 | 1.860291 | -1.739759 |
| 10 | 8 | 0 | -1.384614 | 1.053899 | 0.399032 |
| 11 | 6 | 0 | -2.308783 | 0.149066 | -3.105543 |
| 12 | 6 | 0 | 1.018384 | 0.960206 | 2.841662 |
| 13 | 8 | 0 | 1.692864 | 1.276776 | 3.770458 |
| 14 | 8 | 0 | 0.320701 | 1.800081 | 2.145645 |
| 15 | 1 | 0 | -0.872195 | -2.645786 | 1.291557 |
| 16 | 1 | 0 | -1.796132 | -1.151068 | 1.065326 |
| 17 | 1 | 0 | -1.602918 | -0.530971 | 3.336587 |
| 18 | 1 | 0 | -1.636086 | -2.272686 | 3.546936 |
| 19 | 1 | 0 | 0.507965 | -0.949636 | 4.535697 |
| 20 | 1 | 0 | 0.810145 | -2.378352 | 3.561394 |
| 21 | 1 | 0 | 2.078697 | -0.795197 | 2.363108 |
| 22 | 1 | 0 | -0.314162 | 1.463635 | 1.452112 |
| 23 | 1 | 0 | -1.644660 | 0.806568 | -3.653661 |
| 24 | 1 | 0 | -1.926255 | -0.859385 | -3.182272 |
| 25 | 1 | 0 | -3.284552 | 0.186850 | -3.575506 |
| 26 | 1 | 0 | -3.081726 | -0.085814 | -1.109318 |
| 27 | 1 | 0 | -0.922882 | -1.562747 | -1.011120 |
| 28 | 1 | 0 | -0.462503 | 1.459445 | -1.372840 |
| 29 | 7 | 0 | 0.286492 | -0.902762 | 1.257806 |
| 30 | 6 | 0 | -3.901623 | 2.253915 | -0.660588 |
| 31 | 1 | 0 | -4.625470 | 1.479620 | -0.412109 |
| 32 | 1 | 0 | -3.314403 | 2.479361 | 0.216780 |
| 33 | 1 | 0 | -4.437675 | 3.137703 | -0.981995 |
| 34 | 6 | 0 | 1.786387 | -0.718336 | -2.440034 |
| 35 | 8 | 0 | 0.394265 | -0.762290 | -2.338255 |

| | | | | | |
|----|---|---|----------|-----------|-----------|
| 36 | 8 | 0 | 2.284029 | 0.218620 | -1.524410 |
| 37 | 6 | 0 | 2.387849 | -2.106353 | -2.218031 |
| 38 | 1 | 0 | 3.470266 | -2.051025 | -2.229846 |
| 39 | 1 | 0 | 2.078228 | -2.547952 | -1.277286 |
| 40 | 1 | 0 | 2.061638 | -2.768834 | -3.009912 |
| 41 | 6 | 0 | 2.108813 | -0.175747 | -3.816833 |
| 42 | 1 | 0 | 3.181562 | -0.126908 | -3.958829 |
| 43 | 1 | 0 | 1.676434 | -0.814292 | -4.576952 |
| 44 | 1 | 0 | 1.693707 | 0.818518 | -3.913078 |
| 45 | 6 | 0 | 2.040952 | -0.036077 | -0.183205 |
| 46 | 1 | 0 | 2.101999 | 0.914654 | 0.328783 |
| 47 | 1 | 0 | 2.796415 | -0.695490 | 0.236029 |

```

Zero-point correction=                                0.429983
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.451002
Thermal correction to Enthalpy=                        0.451946
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.380100
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1085.674722
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1085.653703
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1085.652759
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.724605

```

TS R-si-3

```

Item                Value      Threshold  Converged?
Maximum Force        0.000018      0.000450    YES
RMS      Force        0.000002      0.000300    YES
Maximum Displacement  0.001447      0.001800    YES
RMS      Displacement  0.000159      0.001200    YES
Predicted change in Energy=-7.667576D-09
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

```

```

!      Optimized Parameters      !
! (Angstroms and Degrees)      !

```

Input orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | X | Y | Z |
| 1 | 6 | 0 | -0.815048 | -1.499350 | 1.617916 |
| 2 | 6 | 0 | -0.807696 | -1.416797 | 3.139624 |
| 3 | 6 | 0 | 0.677885 | -1.475514 | 3.491550 |
| 4 | 6 | 0 | 1.328496 | -0.617164 | 2.397409 |
| 5 | 6 | 0 | 0.765200 | -0.521490 | 0.008786 |
| 6 | 6 | 0 | -0.204619 | -0.505372 | -1.014348 |
| 7 | 6 | 0 | -1.052948 | 1.116926 | -0.545607 |
| 8 | 6 | 0 | -2.340085 | 0.994175 | -1.368943 |
| 9 | 8 | 0 | -3.089845 | -0.081924 | -0.865163 |
| 10 | 8 | 0 | -1.190324 | 1.262858 | 0.708947 |
| 11 | 6 | 0 | -3.101785 | 2.314497 | -1.267016 |
| 12 | 6 | 0 | 1.466373 | 0.848977 | 2.852538 |
| 13 | 8 | 0 | 0.734207 | 1.772530 | 2.314669 |
| 14 | 8 | 0 | 2.279386 | 1.065319 | 3.695746 |
| 15 | 1 | 0 | -0.783918 | -2.528963 | 1.272850 |
| 16 | 1 | 0 | -1.647425 | -0.985237 | 1.174646 |
| 17 | 1 | 0 | -1.237953 | -0.472687 | 3.454451 |
| 18 | 1 | 0 | -1.381932 | -2.216537 | 3.589985 |

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 19 | 1 | 0 | 0.918990 | -1.103625 | 4.476332 |
| 20 | 1 | 0 | 1.043677 | -2.494262 | 3.413362 |
| 21 | 1 | 0 | 2.335875 | -0.950723 | 2.192740 |
| 22 | 1 | 0 | 0.002847 | 1.518983 | 1.685034 |
| 23 | 1 | 0 | -2.481636 | 3.137087 | -1.609398 |
| 24 | 1 | 0 | -3.997579 | 2.304078 | -1.878762 |
| 25 | 1 | 0 | -3.375515 | 2.493595 | -0.235859 |
| 26 | 1 | 0 | -2.079018 | 0.796465 | -2.405636 |
| 27 | 1 | 0 | -1.007840 | -1.212388 | -0.945052 |
| 28 | 1 | 0 | -0.339032 | 1.759931 | -1.068605 |
| 29 | 7 | 0 | 0.460090 | -0.846319 | 1.234984 |
| 30 | 6 | 0 | -4.126688 | -0.537956 | -1.677295 |
| 31 | 1 | 0 | -4.930118 | 0.186796 | -1.763401 |
| 32 | 1 | 0 | -3.771437 | -0.782989 | -2.676540 |
| 33 | 1 | 0 | -4.522922 | -1.434339 | -1.218743 |
| 34 | 6 | 0 | 1.597906 | -0.381363 | -2.583758 |
| 35 | 8 | 0 | 0.223699 | -0.373934 | -2.331845 |
| 36 | 8 | 0 | 2.246727 | 0.417733 | -1.632220 |
| 37 | 6 | 0 | 2.135091 | -1.812476 | -2.585550 |
| 38 | 1 | 0 | 3.211472 | -1.807867 | -2.713352 |
| 39 | 1 | 0 | 1.900680 | -2.343015 | -1.669626 |
| 40 | 1 | 0 | 1.686725 | -2.362882 | -3.403176 |
| 41 | 6 | 0 | 1.804946 | 0.302403 | -3.919408 |
| 42 | 1 | 0 | 2.857624 | 0.318285 | -4.174124 |
| 43 | 1 | 0 | 1.258431 | -0.222938 | -4.692768 |
| 44 | 1 | 0 | 1.441067 | 1.319459 | -3.858602 |
| 45 | 6 | 0 | 2.136482 | 0.026077 | -0.304284 |
| 46 | 1 | 0 | 2.331100 | 0.907018 | 0.291632 |
| 47 | 1 | 0 | 2.880092 | -0.724865 | -0.049297 |

```

Zero-point correction=                                0.430215
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.451246
Thermal correction to Enthalpy=                        0.452191
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.380387
Sum of electronic and zero-point Energies=            -1085.682020
Sum of electronic and thermal Energies=                -1085.660989
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -1085.660045
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1085.731849

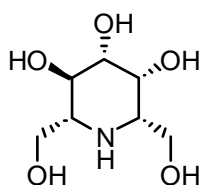
```


CAPÍTULO 4

Procedimiento general para hidrogenación.

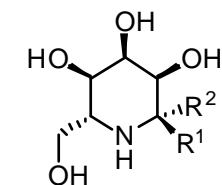
A una disolución del aldol correspondiente (0.055 mmol) en una mezcla de MeOH/HCl (2.6 / 0.5 mL), se le añadió Pd/C (10 %) (20 mg). La suspensión se agitó bajo presión de H₂ (45 psi) durante 48 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente obteniéndose el aza-azúcar final.

β -Homomannojirimycin (11a).



$[\alpha]_D^{25} + 16.4$ (c 1, H₂O) {lit.¹⁰ $[\alpha]_D + 12.0$ (c 0.27, H₂O)}; ¹H RMN (300 MHz, D₂O, Ph=9): δ 4.05 (dd, 1H), 3.9.3.6 (m, 5H), 3.51 (dd, $J = 2.7, 9.6$ Hz, 1H), 3.31 (dt, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.9 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, D₂O, Ph=9): δ 76.8, 70.5, 69.2, 64.0, 63.4, 62.5, 61.5; EM (IE): m/z 194.1 (M+1), 217.3 (M+23); Anal. Calcd para C₇H₁₅NO₅: C, 43.5; H, 7.8; N, 7.25. Encontrado: C, 44.0; H, 7.8; N, 7.2.

Compuesto 12b (obtenido como una mezcla de diastereoisómeros 12b y 12b').

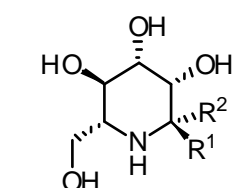


12a: R¹=H,
R²=CH₂OH
12b: R¹=CH₂OH,
R²=H

d.r. **12a/12b** 1.2:1

¹H RMN (300 MHz, D₂O, Ph=9): δ 4.0–3.6 (m, 4H), 3.5.3.2 (m, 5H); ¹³C RMN (75MHz, D₂O, Ph=9): δ 72.2, 72.1, 72.0, 71.2, 71.0, 65.8, 65.4, 63.5, 62.7, 58.1, 57.2; EM (IE) m/z 194.1 (M+1), 217.3 (M+23); Anal. Calcd para C₇H₁₅NO₅: C, 43.5; H, 7.8; N, 7.25. Encontrado: C, 43.4; H, 7.2; N, 7.8.

β -Homofuconojirimycin (12a) (producto mayoritario).



13a: R¹=H, R²=CH₃
13b: R¹=CH₃, R²=H
d.r. **13a/13b** 6:1

¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 4.8 (m, 1H), 3.9–3.7 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 2.7, 9.6$, 1H), 3.3–3.2 (m, 1H), 3.1–3.0 (m, 1H), 1.21 (d, 3H, $J = 6.3$); ¹³C RMN (75 MHz, D₂O): δ 74.1, 70.8, 66.5, 61.1, 59.2, 55.5, 14.9; EM (IE) m/z 178.1 (M+1); Anal. Calcd para C₇H₁₅NO₄: C, 47.4; H, 8.5; N, 7.9. Encontrado: C, 47.4; H, 8.4; N, 7.8.

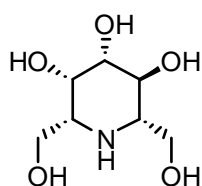
Compuesto 12b (obtenido como una mezcla de diastereoisómeros 12b y 12b').



14a: R¹=CH₃, R²=H
14b: R¹=H, R²=CH₃
 d.r. **14a/14b** 1.5:1

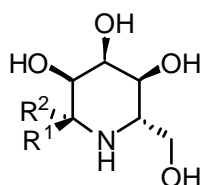
¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 4.2–3.0 (m, 7H), 1.4 (d, J= 6.3, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, D₂O): δ 79.1, 77.3, 77.0, 68.2, 56.8, 53.5, 18.1; EM (IE) *m/z* 178.1 (M+1); Anal. Calcd para C₇H₁₅NO₄: C, 47.4; H, 8.5; N, 7.9. Encontrado: C, 47.2; H, 8.2; N, 7.9.

α-Homogulojirimicin (*ent*-11).



[α]_D²⁵ – 21.6 (c 0.3, H₂O); MS (EI) *m/z* 194.1 (M+1), 217.3 (M+23); Anal. Calcd for C₇H₁₅NO₅: C, 43.5; H, 7.8; N, 7.2. Found: C, 43.0; H, 7.8; N, 7.3.

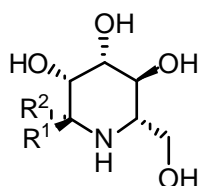
Compuesto *ent*-12 (obtenido como una mezcla de diastereoisómeros *ent*-12a + *ent*-12b).



***ent*-12a:** R¹=H, R²=CH₂OH
***ent*-12b:** R¹=CH₂OH, R²=H

MS (EI) *m/z* 194.1 (M+1), 217.3 (M+23); Anal. Calcd for C₇H₁₅NO₅: C, 43.5; H, 7.8; N, 7.25. Found: C, 43.0; H, 7.6; N, 7.3.

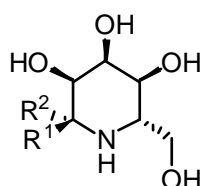
***ent*-13a (producto mayoritario).**



***ent*-13a:** R¹=H, R²=CH₃
***ent*-13b:** R¹=CH₃, R²=H

MS (EI) *m/z* 178.1 (M+1); Anal. calcd for C₇H₁₅NO₄: C, 47.4; H, 8.5; N, 7.9. Found: C, 47.7; H, 8.0; N, 7.6.

Compuesto *ent*-14a (obtenido como una mezcla de diastereoisómeros *ent*-14a + *ent*-14b).



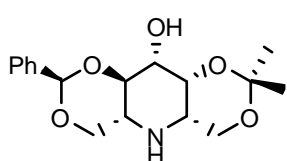
***ent*-14a:** R¹=CH₃, R²=H
***ent*-14b:** R¹=H, R²=CH₃

MS (EI) *m/z* 178.1 (M+1); Anal. calcd for C₇H₁₅NO₄: C, 47.4; H, 8.5; N, 7.9. Found: C, 47.4; H, 8.6; N, 7.9.

Procedimiento general para hidrogenación parcial.

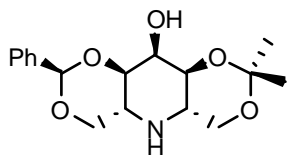
A una disolución del aldol correspondiente (0.055 mmol) en una mezcla de MeOH (3.0 mL), se le añadió Pd/C (10 %) (20 mg). La suspensión se agitó bajo presión de H₂ (10 psi) durante 18 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió (AcOEt 100%) obteniéndose el aza-azúcar final.

Compuesto 57.



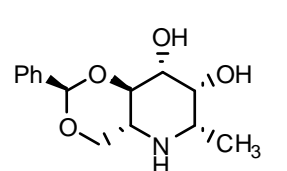
$[\alpha]_D^{25} + 34.4$ (c 0.7, MeOH); ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 7.7–7.1 (m, 5H), 5.28 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 3.63–3.41 (m, J = 10.8, 8.7, 3.0 Hz, 5H), 3.07 (dd, J = 10.5, 12.1 Hz, 1H), 2.53 (m, J = 10.8, 8.7, 5.1 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 8.7, 4.8, 3.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆): δ 139.0, 129.8, 128.8, 126.8, 101.8, 99.0, 81.6, 71.9, 70.7, 69.8, 63.7, 53.3, 51.4, 29.7, 18.0; EM (IE): m/z 322.2 (M+1); Anal. Calcd para C₁₇H₂₃NO₅: C, 63.5; H, 7.2; N, 4.3. Encontrado: C, 63.1; H, 7.2; N, 4.4.

Compuesto 58 (producto mayoritario).



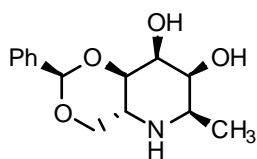
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 7.4–7.2 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 12.2, 1H), 4.5–4.3 (m, 2H), 4.3–4.2 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 14, 1H), 4.0–3.9 (m, 2H), 3.8–3.5 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 139.2, 129.4, 128.2, 127.2, 101.3, 100.1, 76.1, 72.4, 69.2, 67.3, 64.2, 57.2, 56.1, 26.2, 19.2; EM (IE): m/z 322.2 (M+1).

Compuesto 60 (producto mayoritario).



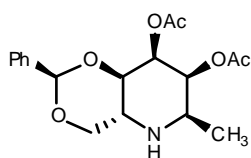
¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.5–7.3 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.7–3.6 (m, 5H), 2.89 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 10.3, 10.5, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.6, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 139.5, 129.8, 129.0, 127.4, 103.2, 81.4, 74.3, 73.9, 70.3, 54.9, 54.7, 17.6; EM (IE): m/z 266.1 (M+1); Anal. Calcd para C₁₄H₁₉NO₄: C, 63.8; H, 7.2; N, 5.2. Encontrado: C, 63.9; H, 7.0; N, 5.6.

Compuesto 62 (producto mayoritario).



^1H RMN (300 MHz, C_6D_6): δ 7.5–7.3 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 3.0, 12.2 Hz, 1H), 3.8–3.4 (m, 4H), 3.05 (m, J = 3.0, 9.0, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2, 3H); EM (IE): m/z 266.1 ($M+1$).

Compuesto 65.



A una disolución del compuesto **64** (24 mg, 0.06 mmol) en MeOH (3.0 mL), se añadió Pd/C al 10 % (20 mg). La suspensión se agitó bajo atmósfera de H_2 (10 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió (hexano/AcOEt 4:1) obteniéndose **23** (13.9 mg, 80 %) como un aceite pálido.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -72.3 (c 0.1, CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.8–7.2 (m, 5H), 5.42 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 4.5, 10.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 10.5 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 4.5, 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.3 (m, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 2.24 (m, J = 4.2, 3.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H, Me); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 169.8, 139.8, 129.2, 128.6, 127.0, 102.4, 80.6, 76.9, 72.3, 57.3, 54.2, 33.7, 23.9, 22.2, 18.6; EM (IE): m/z 350.7 ($M+1$); Anal. Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 61.8; H, 6.6; N, 4.0. Encontrado: C, 61.9; H, 6.2; N, 3.9.